

CARDIOLOGIA

1

Anatomia e fisiologia cardíaca básica

1. Coração

A - Visão geral

O coração é uma bomba dupla, de sucção e pressão, cujas porções trabalham conjuntamente para impulsionar o sangue para todos os órgãos e tecidos. Os 2 sons fisiologicamente auscultados no coração são produzidos pelo estalido de fechamento das válvulas que normalmente impedem o refluxo de sangue durante as contrações cardíacas. O 1º som dá-se com o fechamento das válvulas atrioventriculares (mitral e tricúspide), sendo grave e denominado de 1ª bulha cardíaca (B1) e caracteriza o início da sístole. O 2º som é gerado com o fechamento das válvulas semilunares (pulmonar e aórtica), sendo denominado de 2ª bulha cardíaca (B2), e caracteriza o início da diástole. Em indivíduos normais, podemos auscultar, muitas vezes, o chamado desdobramento fisiológico de B2 durante a inspiração, quando os componentes de fechamento valvar aórtico e pulmonar podem ser distinguidos. Isso ocorre porque, na inspiração, temos uma redução da pressão intratorácica com consequente aumento do retorno venoso para o Ventrículo Direito (VD) e prolongamento do seu enchimento, com atraso no surgimento do componente pulmonar da B2. Além da B1 e da B2, há outros sons cardíacos durante os ciclos, possíveis em situações fisiológicas ou patológicas. A 3ª bulha (B3) ocorre durante a fase de enchimento rápido ventricular e pode ser mais perceptível em situações que aumentem o fluxo através das válvulas atrioventriculares, como febre, anemia, insuficiência mitral ou em casos de alterações estruturais cardíacas que modifiquem a sua complacência, como na insuficiência cardíaca. A 4ª bulha (B4), por sua vez, ocorre durante a sístole atrial, pelo impacto de sangue na parede ventricular.

B - Morfologia

a) Ápice

Situa-se no 5º espaço intercostal esquerdo, a aproximadamente 9cm do plano mediano.

b) Base

Recebe as veias pulmonares nos lados direito e esquerdo da sua porção atrial esquerda e a Veia Cava Superior (VCS) e a Veia Cava Inferior (VCI) nas extremidades superior e inferior da sua porção atrial direita.

c) Faces

Faces do coração	
Esternocostal (anterior)	É formada principalmente pelo VD.
Diaphragmática (inferior)	É formada principalmente pelo Ventrículo Esquerdo (VE) e parte do VD.
Pulmonar direita	É formada principalmente pelo AD.
Pulmonar esquerda	É formada principalmente pelo VE; forma a impressão cardíaca do pulmão esquerdo.

d) Margens

Margens do coração	
Direita	Ligeiramente convexa e formada pelo Átrio Direito (AD), estende-se entre a VCS e a VCI.
Inferior	Oblíqua, quase vertical, é formada principalmente pelo VD.
Esquerda	É quase horizontal e formada principalmente pelo VE e por uma pequena parte da aurícula esquerda.
Superior	Formada pelos átrios e aurículas direitos e esquerdos em vista anterior; a aorta ascendente e o tronco pulmonar emergem dessa margem, e a VCS entra no seu lado direito. Posterior à aorta e ao tronco pulmonar e anterior à VCS, essa margem forma o limite inferior ao seio transverso do pericárdio.

2. Revestimento e parede cardíaca

Há uma membrana fibroserosa que envolve todo o coração e o início dos seus grandes vasos chamada pericárdio. Já a parede do coração é formada por 3 camadas (Figura 1):

Formação da parede cardíaca		
Endocárdio	Camada interna, de fina espessura (endotélio e tecido conjuntivo subendotelial), que atua como revestimento íntimo do coração, inclusive de suas valvas	A endocardite é caracterizada pela infecção desse componente do tecido cardíaco, principalmente nas áreas em que recobre as válvulas cardíacas.
Miocárdio	Camada intermediária, helicoidal e espessa, formada por músculo cardíaco	A miocardite aguda é a inflamação desse tecido muscular, geralmente associada à perda de força contrátil.
Epicárdio	Camada externa, de fina espessura (mesotélio) e formada pela lâmina visceral do pericárdio seroso	As pericardites são caracterizadas pela inflamação dessas lâminas, podendo cursar com derrame pericárdico.

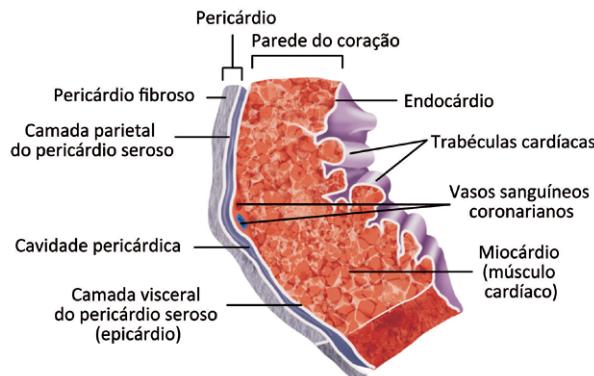


Figura 1 - Pericárdio e parede cardíaca

A - Câmaras cardíacas

AD	Recebe o sangue venoso da VCS, da VCI e do seio coronariano. No AD há 2 estruturas muito importantes que serão tratadas mais à frente: o nó sinusal e o nó atrioventricular.
VD	Responsável pelo bombeamento do sangue na circulação pulmonar, recebe o sangue venoso do AD e deságua no tronco da artéria pulmonar.
AE	Recebe o sangue arterial, proveniente das veias pulmonares direita e esquerda, e deságua no VE.
VE	Responsável pelo bombeamento do sangue para o corpo, recebe o sangue arterial do AE e deságua na aorta.

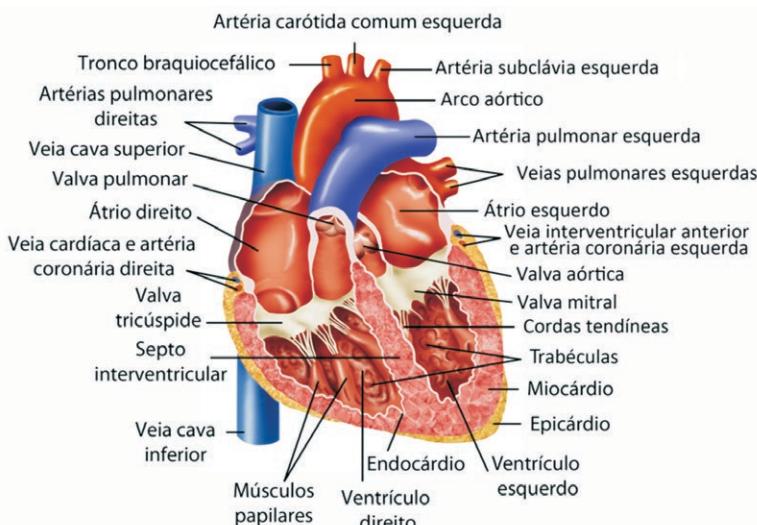


Figura 2 - Estruturas cardíacas

B - Valvas cardíacas

As valvas são formadas basicamente de tecido conjuntivo e têm a função de garantir o sentido unidirecional do sangue, ou seja, impedem o refluxo sanguíneo nas 4 cavidades cardíacas.

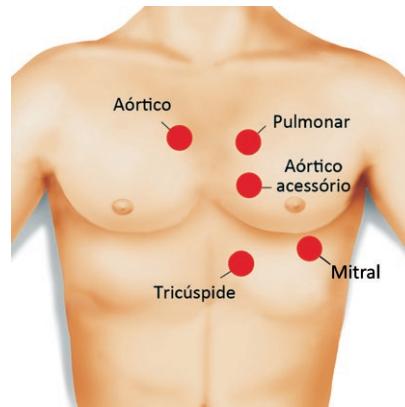


Figura 3 - Focos de auscultação cardíaca

Valvas cardíacas e exame clínico			
Focos de auscultação	Valvas cardíacas	Localizações	Observações
Mitral	Valva mitral	5º espaço intercostal esquerdo, na linha hemiclavicular, correspondendo ao ictus cordis ou ponta do coração	Trata-se da área em que são mais bem percebidos os fenômenos estetoscópicos como bulhas, estalidos e sopros relacionados a valva mitral estenótica ou insuficiente.
Tricúspide	Valva tricúspide	Base do apêndice xifoide, ligeiramente à esquerda	Algumas vezes os acometimentos da valva tricúspide são mais bem ouvidos no foco mitral, porém a inspiração profunda intensifica o sopro se ele for de origem tricúspide.
Aórtico	Valva aórtica	2º espaço intercostal direito, junto ao esterno	Trata-se de local de maior intensidade de auscultação de B2, juntamente com o foco pulmonar.
Pulmonar	Valva pulmonar	2º espaço intercostal esquerdo, junto ao esterno	É o foco em que se têm condições ideais para análise de desdobramentos, patológico ou fisiológico, da 2ª bulha pulmonar.
Aórtico acessório	Valva aórtica	Entre o 3º e o 4º espaços intercostais esquerdos, próximo ao esterno	Trata-se do melhor local para perceber fenômenos acústicos de origem aórtica.

C - Coronárias

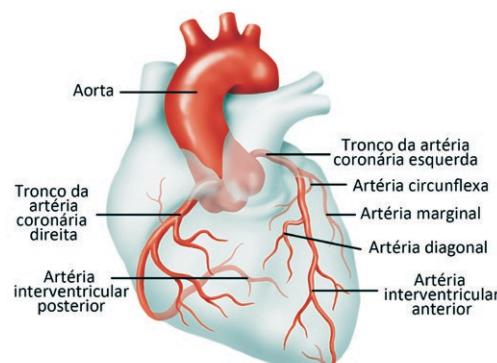


Figura 4 - Artérias coronárias

3. Sistema elétrico

O sistema de condução do coração é constituído basicamente de fibras musculares especializadas para a transmissão de impulsos elétricos. Os estímulos são gerados ritmicamente, resultando na contração coordenada dos átrios e dos ventrículos. A frequência de geração e a velocidade de condução são aumentadas pelo sistema simpático e inibidas pelo parassimpático.

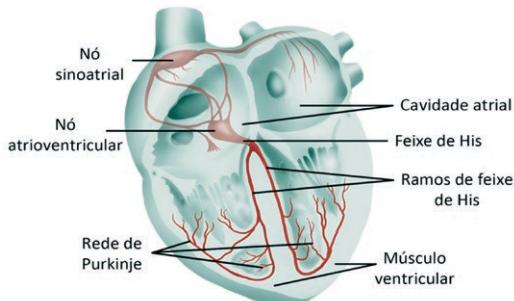


Figura 5 - Sistema elétrico do coração

4. Grandes vasos

- Aorta;
- Tronco braquiocefálico;
- Artéria carótida comum esquerda;
- Artéria subclávia esquerda;
- Porção distal do tronco pulmonar;
- Veia braquiocefálica direita;
- Veia braquiocefálica esquerda;
- Parte da VCS.

5. Ciclo cardíaco

O ciclo cardíaco pode ser dividido em 2 fases: sístole e diástole. A alternância entre elas é que determina o esvaziamento e o enchimento subsequente do coração. O ciclo inicia-se no nô sônioatrial com uma despolarização que leva à contração do átrio. Durante esse tempo, o fluxo sanguíneo no interior dos ventrículos é passivo, mas a contração atrial aumenta o enchimento ventricular ao final da diástole. A sístole ventricular ocasiona o fechamento das valvas atrioventriculares (B1), ocorrendo uma contração isométrica até que as pressões intraventriculares se tornem suficientes para abrir as valvas pulmonar e aórtica, quando se inicia a fase de ejeção. O volume de sangue ejetado é conhecido como volume sistólico. Ao final dessa fase ocorrem o relaxamento ventricular e o fechamento das valvas pulmonar e aórtica (B2). Após o relaxamento isovolumétrico, as pressões ventriculares diminuem mais do que as pressões atriais, o que leva à abertura das valvas atrioventriculares e ao início do enchimento ventricular diastólico. Todo o ciclo, então, se repete na sequência de outro impulso a partir do nô sônioatrial.

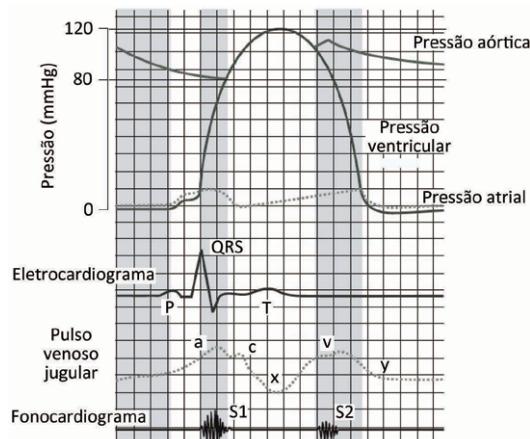


Figura 6 - Relação entre eventos elétricos e mecânicos do ciclo cardíaco

2

Hipertensão arterial sistêmica - conceitos fundamentais

1. Diagnóstico

Classificação*	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	≤120	≤80
Pré-hipertensão	121 a 139	81 a 89
Hipertensão estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão estágio 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensão estágio 3	≥180	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	<90

* Quando a PAS e a PAD se situam em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão – Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.

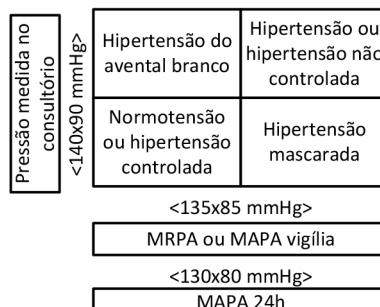


Figura 1 - Possibilidades de diagnóstico de acordo com a medida causal de pressão arterial, monitorização ambulatorial da pressão arterial e medidas domiciliares

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão – Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.

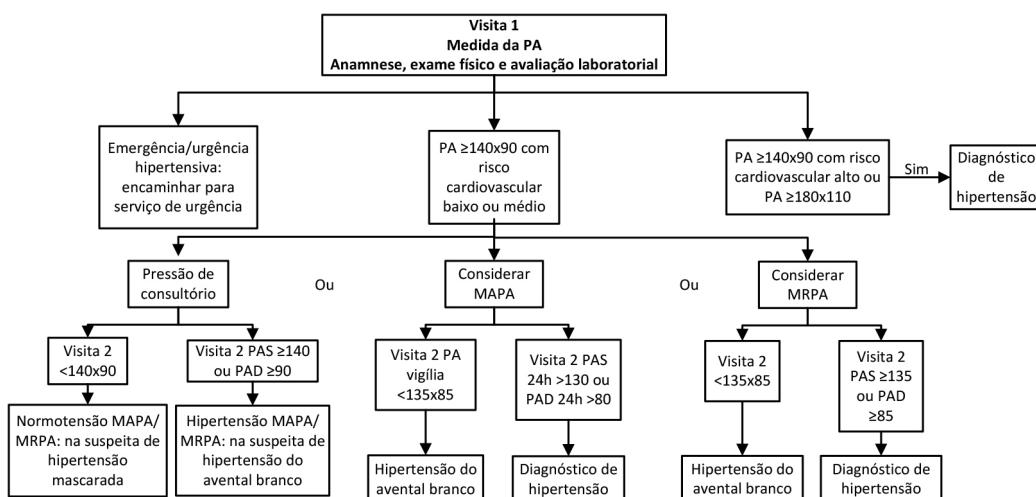


Figura 2 - Diagnóstico de hipertensão arterial

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão – Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.

2. Avaliação

Fatores de risco (maiores) para doença cardiovascular

- Tabagismo;
- Dislipidemias; triglicérides >150mg/dL; colesterol LDL >100mg/dL; colesterol HDL <40mg/dL;
- *Diabetes mellitus*;
- Idade (homem >55 e mulheres >65 anos);
- História familiar de doença cardiovascular em mulheres <65 anos ou homens <55 anos.

Identificação de lesão em órgãos-alvo

Acidente vascular cerebral	Isquemia cerebral transitória
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	Angina ou infarto agudo do miocárdio prévio
Revascularização miocárdica prévia	Insuficiência cardíaca
Alterações cognitivas ou demência vascular	Doença vascular arterial de extremidades
Nefropatia	Retinopatia hipertensiva

Exames de rotina para o paciente hipertenso

- Análise de urina;
- Potássio plasmático;
- Glicemia de jejum e HbA1c;
- Creatinina plasmática;
- Ritmo de filtração glomerular estimado;
- Colesterol total, HDL, triglicérides plasmáticos;
- Ácido úrico plasmático;
- Eletrocardiograma convencional;
- Fundoscopia óptica; parte do exame clínico.

Exames recomendados e populações indicadas

Exames/avaliações	População recomendada e indicação
Radiografia de tórax	- Acompanhamento de pacientes com suspeita clínica de comprometimento cardíaco e/ou pulmonar; - Avaliação de hipertensos em comprometimento da aorta quando o eletrocardiograma não está disponível.
Ecocardiograma (mais sensível do que o eletrocardiograma no diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda, agrega valor na avaliação das formas geométricas de hipertrofia e tamanho do átrio esquerdo e na análise das funções sistólica e diastólica. Considera-se hipertrofia ventricular esquerda quando a massa ventricular esquerda indexada para a superfície corpórea é igual ou superior a 116g/m ² em homens e 96g/m ² em mulheres)	Presença de indícios de hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma ou pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca
Albuminúria (mostrou prever eventos cardiovasculares fatais e não fatais; valores normais <30mg/24 horas)	Pacientes hipertensos diabéticos, com síndrome metabólica ou com 2 ou mais fatores de risco
Ultrassonografia das carótidas (a medida da espessura mediotintimal das carótidas e/ou a identificação das placas predizem a ocorrência de acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, independente de outros fatores de risco cardiovasculares. Valores da espessura mediotintimal >0,9mm têm sido considerados anormais, assim como o encontro das placas ateroscleróticas)	Presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebro-vascular ou presença de doença aterosclerótica em outros territórios
Ultrassonografia renal ou com Doppler	Pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal
Hemoglobina glicada	- Quando glicemia de jejum >99mg/dL; - História familiar de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 ou diagnóstico prévio de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 e obesidade.
Teste ergométrico	Suspeita de doença arterial coronariana estável, <i>diabetes mellitus</i> ou antecedente familiar para doença arterial coronariana em pacientes com pressão arterial controlada

Exames recomendados e populações indicadas	
Exames/avaliações	População recomendada e indicação
Monitorização ambulatorial da pressão arterial/medidas residenciais da pressão arterial	Indicação convencional dos métodos
Velocidade da onda de pulso (considerado "padrão" para a avaliação da rigidez arterial. Valores >12m/s são considerados anormais)	Hipertensos de médio e alto risco
Ressonância nuclear magnética do cérebro (detecção de infartos silenciosos e micro-hemorragias)	Pacientes com distúrbios cognitivos e demência

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

	PAS = 130 a 139 ou PAD = 85 a 89	HAS estágio 1 PAS = 140 a 159 ou PAD = 90 a 99	HAS estágio 2 PAS = 160 a 179 ou PAD = 100 a 109	HAS estágio 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem fator de risco	Sem risco adicional	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1 a 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Risco alto
≥3 fatores de risco	Risco moderado	Risco alto	Risco alto	Risco alto
Presença de LOA, DCV, DRC ou DM	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCV: doença cardiovascular; DRC: Doença Renal Crônica; DM: Diabetes Mellitus; LOA: Lesão em Órgão-Alvo.

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão – Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.

Principais causas de hipertensão arterial secundária, sinais indicativos e rastreamento diagnóstico

Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Estudos adicionais
Ronco, sonolência diurna, síndrome metabólica	SAHOS	Questionário de Berlim, polissonografia ou poligrafia residencial com 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono
HAR e/ou com hipopotassemia (não obstrutória) e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário (hiperplasia ou adenoma)	Determinações de aldosterona (≥ 15 mg/dL) e atividade/concentração de renina plasmática; cálculo da relação aldosterona/renina >30 ; testes confirmatórios (furosemida e captopril); exames de imagem: TC com cortes finos ou RNM
Edema, anorexia, fadiga, creatinina e uréia elevadas, alterações do sedimento urinário	Doença renal parenquimatoso	Exame de urina, cálculo do RFG-e, US renal, pesquisa de albuminúria/proteinúria
Sopro abdominal, EAP súbito, alteração da função renal por medicamentos que bloqueiam o SRAA	Doença renovascular	US com Doppler renal e/ou renograma, angiografia por RNM ou TC, arteriografia renal
Pulsos femoriais ausentes ou de amplitude diminuída, pressão arterial diminuída nos membros inferiores, alterações na radiografia de tórax	Coarctação de aorta	Ecocardiograma e/ou angiografia de tórax por TC
Ganho de peso, diminuição da libido, fadiga, hirsutismo, amenorreia, fáscies "em lua cheia", "giba dorsal", estrias purpúreas, obesidade central, hipopotassemia	Síndrome de Cushing (hiperplasia, adenoma e excesso de produção de ACTH)	Cortisol salivar, cortisol urinário livre de 24 horas e teste de supressão: cortisol matinal (8 horas) e 8 horas após a administração de dexametasona (1mg) às 24h; RNM
Hipertensão arterial paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações	Feocromocitoma	Metanefrinas plasmáticas livres, catecolaminas séricas e metanefrinas urinárias; TC e RNM
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão arterial diastólica, 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

Principais causas de hipertensão arterial secundária, sinais indicativos e rastreamento diagnóstico		
Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Estudos adicionais
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza ou espasmos musculares, sede, poliúria	Hiperparatireoidismo (hiperplasia ou adenoma)	Cálcio sérico e PTH
Cefaleia, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua	Acromegalia	IGF-1 e GH basal durante teste de tolerância a glicose oral
<i>SAHOS: Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono; HAR: Hipertensão Arterial Resistente; RFG-e Ritmo de Filtração Glomerular estimado; EAP: Edema Agudo de Pulmão; SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; TC: Tomografia Computadorizada; ACHT: adrenocorticotrofina; TSH: hormônio tireoestimulante; PTH: paratormônio; IGF-1: fator de crescimento insulina-símile tipo 1; GH: hormônio do crescimento; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; US: ultrassonografia.</i>		

3. Hipertensão arterial resistente

Trata-se de pressão arterial não controlada apesar do uso de 3 ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, entre eles um diurético, ou o controle pressórico obtido com o uso de 4 ou mais medicações. Deve-se lembrar sempre de investigar causas secundárias, como síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono – mais comum – e hiperaldosteronismo.

3

Hipertensão arterial sistêmica - tratamento

Recomendações para início de terapia anti-hipertensiva: intervenções no estilo de vida e terapia farmacológica				
Situação	Abrangência (medida casual)	Recomendação	Classe	Nível de evidência
Início de intervenções no estilo de vida	Todos os estágios de hipertensão e PA = 135 a 139x85 a 89 mmHg	Ao diagnóstico	I	A
	Hipertenso estágio 2 e 3	Ao diagnóstico	I	A
	Hipertenso estágio 1 e alto risco CV	Ao diagnóstico	I	B
	Hipertenso idoso com idade até 79 anos	PAS ≥140mmHg	IIa	B
	Hipertenso idoso com idade ≥80 anos	PAS ≥160mmHg	IIa	B
Início de terapia farmacológica	Hipertenso estágio 1 e risco CV moderado ou baixo	Aguardar de 3 a 6 meses pelo efeito de intervenções no estilo de vida	IIa	B
	Indivíduos com PA = 130 a 139x85 a 89 mmHg e DCV preexistente ou alto risco CV	Ao diagnóstico	IIb	B
	Indivíduos com PA = 130 a 139x85 a 89mmHg sem DCV preexistente e risco CV baixo ou moderado	Não recomendado	III	--

PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular.

Categorias	Metas (no mínimo)
Hipertenso estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e moderado e HA estágio 3 Síndrome Metabólica	<140x90mmHg
- Hipertenso estágios 1 e 2 com risco cardiovascular alto;	
- <i>Diabetes mellitus;</i>	
- Síndrome metabólica ou lesão de órgão-alvo;	<130x80mmHg
- Hipertenso nefropatas com proteinúria >30mg/24 horas.	

Modificações no peso corpóreo e na ingestão alimentar e seus efeitos sobre a pressão arterial		
Medidas	Redução aproximada de PAS/PAD	Recomendações
Controle de peso	20 a 30% de diminuição da PA para cada 5% de perda ponderal	- Manter IMC <25kg/m ² até 65 anos; - Manter IMC <27kg/m ² após 65 anos; - Manter CA <80cm nas mulheres e <94cm nos homens.
Padrão alimentar	Redução de 1,7 a 3,5mmHg	Adoção da dieta DASH
Restrição do consumo de sódio	Redução de 2 a 7mmHg na PAS e de 1 a 3mmHg na PAD com redução progressiva de 2,4 a 1,5g de sódio/dia, respectivamente	Restrição do consumo diário de sódio para 2g, ou seja, 5g de cloreto de sódio
Moderação no consumo de álcool	Redução de 3,31/2,04mmHg com a redução de 3 a 6 para 1 a 2 doses/dia	Limitação do consumo diário de álcool a 1 dose* nas mulheres e pessoas com baixo peso e 2 doses nos homens
Exercício físico	Prática regular de atividade física moderada, de forma contínua (1 vez/30 minutos) ou acumulada (2 vezes/15 minutos ou 3 vezes/10 minutos) por dia, em 5 a 7 dias da semana	3,6/5,4mmHg

* Uma dose contém cerca de 14g de etanol e equivale a 350mL de cerveja, 150mL de vinho e 45mL de bebida destilada.

IMC: Índice de Massa Corpórea; CA: Circunferência Abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico

- Diuréticos;
- Inibidores adrenérgicos:
 - Ação central: agonistas alfa-2-centrais;
 - Betabloqueadores, bloqueadores beta-adrenérgicos;
 - Alfabloqueadores, bloqueadores alfa-1-adrenérgicos.
- Vasodilatadores diretos;
- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II;
- Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs);
- Inibidor direto da renina.

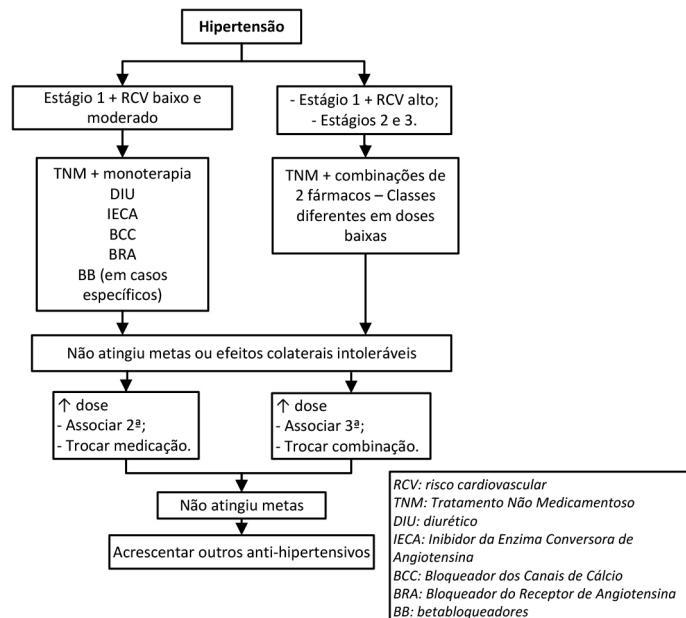


Figura 1 - Tratamento de hipertensão

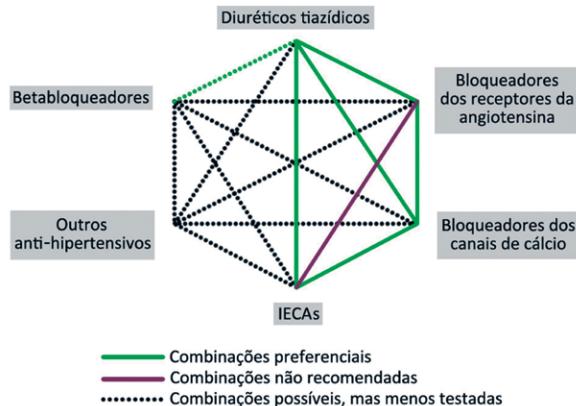


Figura 2 - Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia

Fonte: Adaptado de Journal of Hypertension 2007, 25:1751-1762.

Considerações sobre as associações

- O uso de diuréticos de alça deve ser reservado para pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30mL/min ou edema grave;
- Deve-se evitar o uso de anti-hipertensivos com o mesmo mecanismo de ação, exceto a associação entre diuréticos tiazídicos e poupadões de potássio;
- Em pacientes com alteração do metabolismo da glicose, deve-se evitar a associação de diuréticos a betabloqueadores, pois ambos podem agravar essa condição;
- A associação de IECA e Bloqueador dos Receptores de Angiotensina (BRA) aumenta os efeitos adversos, sem benefício comprovado.

Escolha terapêutica

Situações clínicas	Medicamentos
<i>Diabetes mellitus</i> sem nefropatia	Associação de 2 anti-hipertensivos – alto risco cardiovascular (todos podem ser utilizados)
<i>Diabetes mellitus</i> com nefropatia	Associação de 2 anti-hipertensivos – alto risco cardiovascular (preferência para inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona – IECA ou BRA)
Doença coronariana	IECA ou BRA, betabloqueador + ácido acetilsalicílico e estatina; outras opções para atingir a meta: BRA e diuréticos tiazídicos
Síndrome metabólica	Na presença de disglicemia, preferência para inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores dos canais de cálcio
Doença renal crônica diabética ou não diabética	- Albuminúria <30mg/24 horas: qualquer; - Albuminúria >30mg/24 horas: IECA ou BRA.
Hipertensão arterial sistêmica no idoso	Diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, IECA ou BRA

4

Emergências hipertensivas

Diferenças no diagnóstico, prognóstico e conduta nas urgências e emergências hipertensivas

Urgência	Emergência
Nível pressórico elevado acentuado PAD >120mmHg	Nível pressórico elevado acentuado PAD >120mmHg
Sem lesão de órgão-alvo aguda e progressiva	Com lesão de órgão-alvo aguda e progressiva

Diferenças no diagnóstico, prognóstico e conduta nas urgências e emergências hipertensivas	
Urgência	Emergência
Combinação medicamentosa oral	Medicamento parenteral
Sem risco iminente de morte	Com risco iminente de morte
Acompanhamento ambulatorial precoce (7 dias)	Internação em UTI

Classificação das emergências hipertensivas	
Emergências hipertensivas	
- Cerebrovasculares:	<ul style="list-style-type: none"> · Encefalopatia hipertensiva; · Hemorragia intracerebral; · Hemorragia subaracnoide; · Acidente vascular encefálico isquêmico.
- Cardiocirculatórias:	<ul style="list-style-type: none"> · Dissecção aguda da aorta; · Edema agudo pulmonar com insuficiência ventricular esquerda; · Infarto agudo do miocárdio; · Angina instável.
- Renais:	<ul style="list-style-type: none"> · Lesão renal aguda rapidamente progressiva.
- Crises adrenérgicas graves;	
- Crise de feocromocitoma;	
- Dose excessiva de drogas ilícitas (cocaína, crack, LSD);	
- Hipertensão na gestação;	
- Eclâmpsia;	
- Pré-eclâmpsia grave;	
- Síndrome "HELLP";	
- Hipertensão grave no final da gestação.	

1. Avaliação do paciente com crise hipertensiva

A - Achados clínicos

A história e o exame físico devem ser sucintos, com atenção para duração e gravidade da hipertensão, presença de lesão de órgão-alvo anterior (insuficiência cardíaca, doença renal crônica, doença cerebrovascular, doença coronariana), terapia anti-hipertensiva em uso e adesão ao tratamento, uso de substâncias simpaticomiméticas, presença de sintomas sugestivos de lesões agudas de órgão-alvo (dor torácica, dorsalgia, dispneia, déficits neurológicos focais, entre outros). Lembrar que a fundoscopia é parte do exame físico.

B - Exames complementares

Gerais	Hemograma, eletrólitos, função renal, glicemia, coagulograma, urina tipo I, ECG, raio x de tórax
Síndrome coronariana	Troponinas
Hipertensão arterial sistêmica maligna	Marcadores de hemólise
Acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia subaracnoide, hemorragia intraparenquimatosa	Tomografia de crânio
Dissecção de aorta	Angiotomografia, ecocardiograma transesofágico

C - Manejo

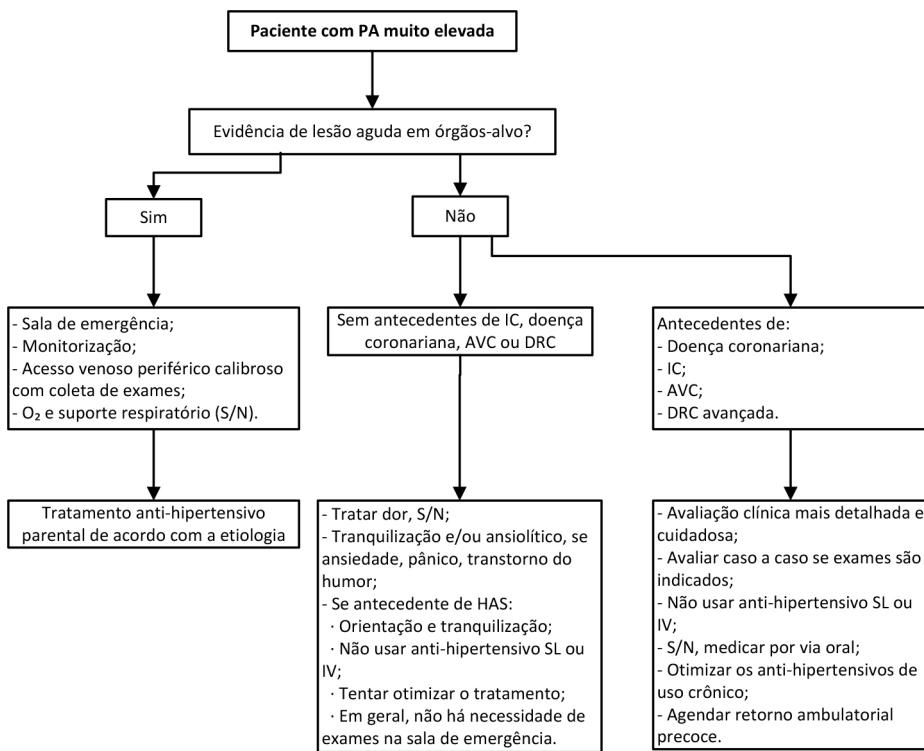


Figura 1 - Abordagem inicial na hipertensão arterial sistêmica

Fonte: Medicina de Emergência, 12ª edição, USP, capítulo 29.

Urgência hipertensiva	O tratamento deve ser iniciado após o afastamento de uma possível pseudocrise. As medicações de escolha são os anti-hipertensivos orais, como captopril, clonidina e betabloqueadores, com o objetivo de redução gradual em 24 a 48h. Não se utilizam gotas de cápsulas de nifedipino, pois provocam reduções rápidas e acentuadas na PA, com possível isquemia tecidual.
Emergência hipertensiva	Os objetivos são redução $\leq 25\%$ na 1ª hora, redução da PA para $< 160 \times 100$ a 110 mmHg em 2 a 6 horas e PA = 135×85 mmHg em 24 a 48 horas. Lembrar que o manejo da emergência hipertensiva deve ser considerado de acordo com o órgão-alvo acometido.

Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas

Medicamentos	Modo de administração da dosagem	Início	Duração	Indicações	Eventos adversos e precauções
NPS (vasodilatador arterial e venoso, que estimula a formação de GMPC)	Infusão contínua IV 0,25 a 10mg/kg/min	Imediato	1 a 2 minutos	Maioria das emergências hipertensivas	Intoxicação por cianeto, hipotensão grave, náuseas, vômitos; cuidado na insuficiência renal e hepática e pressão intracraniana alta; proteção da luz
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso, doador de óxido nítrico)	Infusão contínua IV 5 a 15mg/h	2 a 5 minutos	3 a 5 minutos	Insuficiência coronariana, insuficiência ventricular esquerda com EAP	Cefaleia, taquicardia reflexa, taquifilaxia, flushing, meta-hemoglobinemia

Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas					
Medicamentos	Modo de administração da dosagem	Início	Duração	Indicações	Eventos adversos e precauções
Metoprolol (BB seletivo)	5mg IV (repetir a cada 10 minutos, se necessário, até 20mg)	5 a 10 minutos	3 a 4 horas	Insuficiência coronariana, dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)	Bradicardia, BAV avançando, IC, broncoespasmo
Esmolol (BB seletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500µg/kg; infusão intermitente 25 a 50µg/kg/min; ↑ 25µg/kg/min a cada 10 a 20 minutos (máximo 300 µg/kg/min)	1 a 2 minutos	1 a 20 minutos	Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS), hipertensão pós-operatória grave	Náuseas, vômitos, BAV de 1º grau, broncoespasmo, hipotensão
Fentolamina* (bloqueador alfa-adrenérgico)	Infusão contínua: 1 a 5mg (máximo 15mg)	1 a 2 minutos	3 a 5 minutos	Excesso de catecolaminas	Taquicardia reflexa, <i>flushing</i> , tontura, náuseas, vômitos
Trimetafana* (bloqueador ganglionar do SNS e SNPS)	Infusão contínua: 0,5 a 1mg/min ↑ 0,5mg/min (máximo 15mg/min)	1 a 5 minutos	10 minutos	Excesso de catecolaminas, dissecção aguda de aorta	Taquifilaxia
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10 a 20mg IV ou 10 a 40mg IM a cada 6 horas	10 a 30 minutos	3 a 12 horas	Eclâmpsia	Taquicardia, cefaleia, vômitos; piora da angina e do infarto; cuidado com pressão intracraniana elevada
Diazóxido* (vasodilatador da musculatura lisa arteriolar)	Infusão 10 a 15 minutos, 1 a 3 mg/kg (máximo 150mg)	1 a 10 minutos	3 a 18 horas	Encefalopatia hipertensiva	Retenção de sódio, água, hiperglicemia e hiperuricemias
Fenoldopam* (agonista dopamínérgico)	Infusão contínua, 0,1 a 1,6µg/kg/min	5 a 10 minutos	10 a 15 minutos	LRA	Cefaleia, náuseas, rubor
Nicardipino* (BCC)	Infusão contínua 5 a 15mg/h	5 a 10 minutos	1 a 4 horas	AVE, encefalopatia hipertensiva, insuficiência ventricular esquerda com EAP	Taquicardia reflexa, flebite, evitando em pacientes com IC ou isquemia miocárdica
Labetalol* (bloqueador alfa/beta-adrenérgico)	Ataque: 20 a 80mg, 10 a 10 minutos, infusão contínua de 2mg/min (máximo 300mg/24h)	5 a 10 minutos	2 a 6 horas	AVE, dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)	Náuseas, vômitos, BAV, broncoespasmo, hipotensão ortostática
Enalaprilato* (IECA)	Infusão intermitente 1,25 a 5mg a cada 6 horas	15 minutos	4 a 6 horas	Insuficiência ventricular esquerda com EAP	Hipotensão, insuficiência renal
Furosemida (DIU de alça)	20 a 60mg (repetição após 30 minutos)	2 a 5 minutos	30 a 90 minutos	Insuficiência ventricular esquerda com EAP, situações de hipervolemia	Hipopotassemia

* Não disponíveis no Brasil.

NPS: nitroprussiato de sódio; SNS: Sistema Nervoso Simpático; SNPS: sistema nervoso parassimpático; AVE: Acidente Vascular Encefálico; EAP: Edema Agudo Pulmonar; LRA: Lesão Renal Aguda; DIU: diurético; BAV: bloqueio atrioventricular; IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; BCC: Bloqueador dos Canais de Cálculo; IC: Insuficiência Cardíaca; BB: betabloqueador.

5

Dislipidemia e fatores de risco para doença cardiovascular

1. Introdução

- A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre adultos, em que cerca de 50% dos homens e 64% das mulheres não apresentavam sintomas prévios de doença até o aparecimento de evento cardiovascular;
- A prevenção e o tratamento dos fatores predisponentes da doença aterosclerótica são de grande importância;
- Dentre os fatores predisponentes, as alterações lipídicas representam um dos mais importantes para o desenvolvimento e a progressão da doença aterosclerótica nas sociedades industrializadas, e o seu tratamento objetiva a diminuição do risco cardiovascular.

2. Lipídios e lipoproteínas

- **Arteriosclrose:** grupo de alterações em que podemos encontrar espessamento da parede e diminuição da elasticidade dos vasos;
- **Aterosclrose:** tipo mais frequente e importante de arteriosclrose, uma afecção de artérias de grande e médio calibre, caracterizada pela presença de lesões com aspectos de placas (ateromas).

Principais causas genéticas de dislipidemia				
Doenças	Genes mutantes	Heranças	Frequências estimadas na população	Padrões de lipoproteínas
Deficiência familiar de LPL	LPL	Autossômica recessiva	1/1.000.000	I, V
Deficiência familiar de apo-CII	Apo-CII	Autossômica recessiva	1/10.000	I, V
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Autossômica dominante	1/500 (heterozigoto) 1/1.000.000 (homozigoto)	IIa
Defeito familiar de apo B-100	Apo-B	Autossômica dominante	1/1.000	IIa
Hiperlipoproteinemia familiar tipo III	Apo-E	Autossômica recessiva	1/10.000	III
Hiperlipidemia familiar combinada	Desconhecido	Autossômica dominante	1/100	IIa, IIb, IV (raramente V)
Hipertrigliceridemia familiar	Desconhecido	Autossômica dominante	Incerta	IV (raramente V)
Manifestações típicas				
Xantomas	Pancreatites		Doença vascular prematura	
Eruptivos (raros)	+		-	
Tendinosos	-		+	
Xantelasma	-		+	
Arco córneo lipídico	-		+	
Palmar	-		+	
Tuberoso	-		+	

3. Metabolismo de lipoproteínas e colesterol

O metabolismo das lipoproteínas pode ser dividido em 2 vias: exógena e endógena.

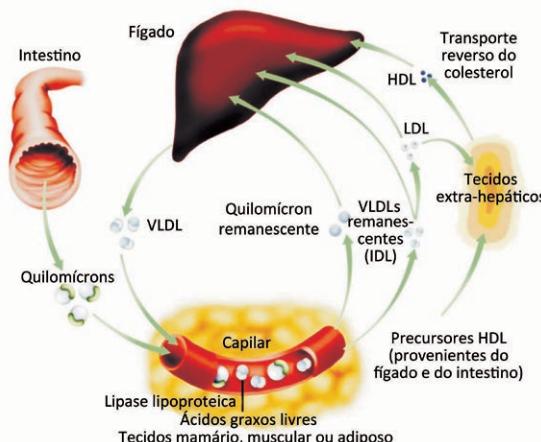


Figura 1 - Metabolismo de lipoproteínas e colesterol

4. Características e causas das dislipidemias

Alterações	Principais causas	
	Dislipidemias primárias	Dislipidemias secundárias
Elevação de colesterol	- Hipercolesterolemia familiar; - Defeito familiar apo B-100; - Hipercolesterolemia poligênica.	- Hipotireoidismo; - Síndrome nefrótica.
Elevação de colesterol e triglicérides	- Hiperlipidemia familiar combinada; - Disbetaipoproteinemia.	- Hipotireoidismo; - Síndrome nefrótica; - <i>Diabetes mellitus</i> .
Elevação de triglicérides	- Hipertrigliceridemia familiar; - Deficiência de LPL; - Deficiência de apo-CII; - Hipertrigliceridemia esporádica.	- <i>Diabetes mellitus</i> ; - Hiperlipidemia alcoólica.

As causas de dislipidemia secundária são comumente encontradas na população e podem ser divididas em:

Endócrinas	
Diabetes mellitus	Hipertriglyceridemia ou hiperlipidemia mista. Há aumento da produção de VLDL e redução do catabolismo de VLDL.
Hipotireoidismo	Hipercolesterolemia. Há diminuição da depuração do LDL. As anormalidades no colesterol costumam reverter-se após a correção do hipotireoidismo.
Terapia com estrogênio	Hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL; as mulheres na pós-menopausa podem reduzir o LDL em 20 a 25%. No entanto, não deve ser utilizada exclusivamente com essa indicação, devido ao discreto aumento do risco cardiovascular com o uso prolongado.
Terapia com glicocorticoide	Hipercolesterolemia e/ou hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL e conversão a LDL.
Hipopituitarismo	Hipercolesterolemia e hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL e conversão a LDL.
Acromegalía	Hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL.
Anorexia nervosa	Hipercolesterolemia. Há diminuição da excreção biliar de colesterol e ácidos biliares.
Lipodistrofia	Hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL.
Não endócrinas	
Álcool	Hipertriglyceridemia. Há aumento da produção de VLDL.
Uremia	Hipertriglyceridemia. Há diminuição da depuração de VLDL.
Obstrução biliar ou colestase	Elevação da lipoproteína X. Há extravasamento do colesterol biliar e FL na circulação.
Hepatite	Hipertriglyceridemia. Há diminuição da LCAT (<i>lecithin-cholesterol acyltransferase</i>).

Não endócrinas	
Lúpus eritematoso sistêmico	Hipertrigliceridemia. Anticorpos diminuem a atividade da LPL.
Gamopatia monoclonal	Hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia. Anticorpos ligam lipoproteínas e interferem no catabolismo.
Outras causas secundárias	Incluem porfiria, hepatite e diversos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, corticosteroides, ciclosporina, entre outros).

5. Risco cardiovascular e alvos do tratamento

Metas lipídicas de acordo com o risco cardiovascular		
Nível de risco	Meta primária: colesterol LDL (mg/dL)	Meta secundária (mg/dL)
Alto	Colesterol LDL <70	Colesterol não HDL <100
Intermediário	Colesterol LDL <100	Colesterol não HDL <130
Baixo*	Meta individualizada	Meta individualizada

* Pacientes de baixo risco cardiovascular deverão receber orientação individualizada, com as metas estabelecidas pelos valores referenciais do perfil lipídico (apresentados na Tabela II) e foco no controle e na prevenção dos demais fatores de risco cardiovascular.

Lípidos	Valores (mg/dL)	Categoria
Colesterol total	<200	Desejável
	200 a 239	Limítrofe
	≥240	Alto
Colesterol LDL	<100	Ótimo
	100 a 129	Desejável
	130 a 159	Limítrofe
	160 a 189	Alto
	≥190	Muito alto
Colesterol HDL	>60	Desejável
	<40	Baixo
Triglicérides	<150	Desejável
	150 a 200	Limítrofe
	200 a 499	Alto
	≥500	Muito alto
Colesterol não HDL	<130	Ótimo
	130 a 159	Desejável
	160 a 189	Alto
	≥190	Muito alto

6. Tratamento

A - Não medicamentoso (mudança de estilo de vida)

- Dieta;
- Redução na ingestão de bebidas alcoólicas;
- Perda de peso;
- Atividade física;
- Cessação do tabagismo.

B - Medicamentoso

- Estatina (inibidor da HMG-CoA redutase);
- Resinas sequestradoras de ácidos biliares;
- Inibidores da absorção de colesterol (ezetimiba);

- Fibratos;
- Ácido nicotínico (niacina);
- Outras drogas:
 - Ácidos graxos ômega-3 (óleos de peixe);
- Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP);
- Inibidor da *Microsomal Transfer Protein* (MTP);
- Inibidores do *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9* (PCSK9);
- Inibidores da síntese de apoliproteína B.

7. Outros fatores de risco para aterosclerose e doença cardiovascular

- Lipoproteína A;
- Doença renal crônica;
- Microalbuminúria;
- Hiper-homocisteinemia;
- Terapia antioxidante;
- Fatores de coagulação;
- Proteína C reativa;
- Síndrome metabólica;
- Hiperuricemia;
- Partículas de LDL pequenas e densas.

6

Eletrofisiologia

1. Atividade elétrica cardíaca

A atividade elétrica cardíaca é uma propriedade intrínseca às células miocárdicas, que são divididas em 2 tipos:

- **Células de trabalho:** responsáveis pela contratilidade cardíaca;
- **Células do sistema elétrico:** responsáveis pela geração e pela condução do estímulo elétrico cardíaco.

2. Eletrofisiologia

Fases dos potenciais de membrana das células miocárdicas durante um ciclo completo de despolarização e repolarização

Fase zero	Inicia-se a despolarização. Nesse período, o canal rápido de sódio é ativado, permitindo o seu influxo rápido para o meio intracelular. Com isso, diminui o gradiente elétrico transmembrana até valores positivos ao redor de +20mV, enquanto o extracelular permanece negativo; é quando surgem a onda P e o complexo QRS no eletrocardiograma (ECG), representando a despolarização da massa atrial e ventricular, respectivamente.
Fase 1	Diminui a entrada de sódio na célula cardíaca, determinando menor positividade intracelular. É o início da fase de repolarização.
Fase 2	O potencial de ação transmembrana é praticamente isoelettrico; a célula permanece despolarizada, e não há mais influxo de sódio para o interior da célula. Os canais rápidos de sódio estão fechados, enquanto há entrada de cálcio para o intracelular pelos canais lentos. Ocorre o segmento ST no ECG.
Fase 3	Ocorre a repolarização rápida, ou seja, o intracelular volta a ficar negativo, devido à saída de potássio do intracelular para o extracelular, com tendência de a membrana voltar ao potencial de repouso, o que acontece no final da fase 3. Surge a onda T no ECG.
Fase 4	A célula está com um potencial de membrana igual ao imediatamente anterior à despolarização, porém a composição iônica transmembrana é bastante diferente daquele momento. Há alta concentração de sódio e baixa concentração de potássio no intracelular. É ativada a bomba de sódio-potássio dependente de ATP, que proporciona gasto energético significativo para restabelecer a concentração iônica fisiológica. Caso ocorram nessa fase repetidas despolarizações, sem tempo para que as células retomem a concentração iônica fisiológica, pode haver disfunção celular importante.

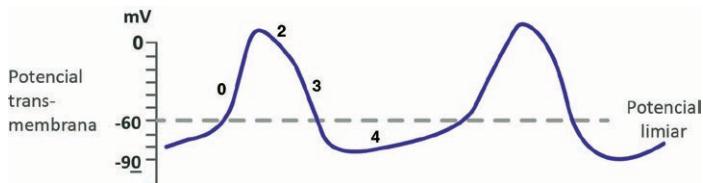


Figura 1 - Potencial de ação da célula do sistema cardíaco de condução elétrica: observar a comparação com o traçado eletrocardiográfico

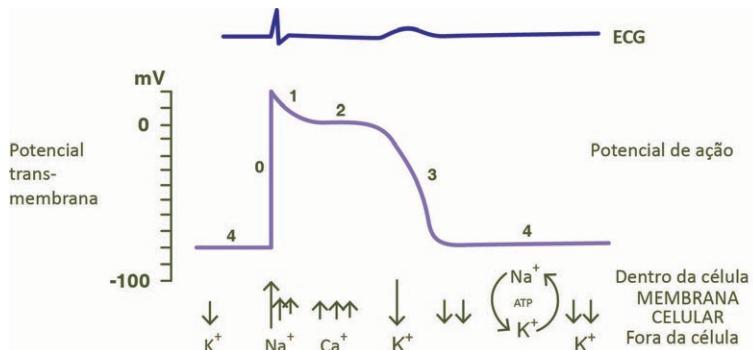


Figura 2 - Potencial de ação da célula de trabalho do miocárdio ventricular

Classificação de Vaughan Williams

Classe de antiarrítmicos	Mecanismos de ação principais	Drogas
I	Bloqueio dos canais de sódio	Flecainida, propafenona, quinidina, lidocaína e procainamida
II	Antagonistas beta-adrenérgicos	Propranolol, pindolol, carvedilol e metoprolol
III	Bloqueio dos canais de potássio, prolongando o potencial de ação	Amiodarona e sotalol
IV	Bloqueio dos canais de cálcio	Verapamil e diltiazem

3. Mecanismos de formação do impulso elétrico

A - Automaticidade

Fisiologicamente, o estímulo pode ser gerado de forma espontânea.

Outras formas patológicas de automatismo

Pós-potencial	Há diminuição transitória do potencial de repouso que pode atingir o limiar, determinando despolarização.
Múltiplos pós-potenciais	Também são chamados de oscilações.
Diferenças no potencial entre células vizinhas	No infarto, as células periféricas da região isquêmica podem apresentar repolarização incompleta, enquanto ocorre a repolarização normal nas demais. A corrente elétrica anômala pode fluir através desses grupos de células, causando despolarização das células normais.
Automaticidade "em gatilho"	Há indução de foco automático, dependente de batimento prematuro inicial que, por repolarização anormal, determina 2ª despolarização ou uma série de despolarizações.

B - Reentrada

Este fenômeno pode acontecer no nó sinusal, no átrio, no nó atrioventricular ou no sistema de condução ventricular, além de poder determinar batimentos isolados (extrassístoles) ou ritmos anormais (taquicardias).

4. Condução do impulso cardíaco

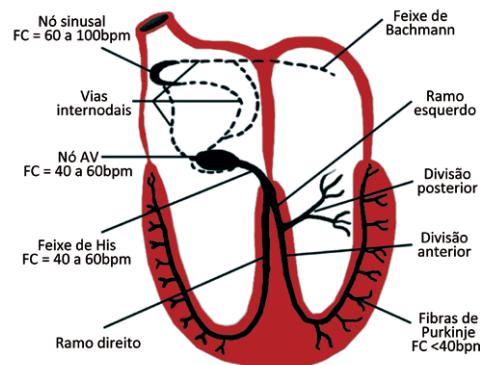


Figura 3 - Sistema cardíaco de condução elétrica

7

Arritmias cardíacas

1. Avaliação do eletrocardiograma

Passos	O que pesquisar
1 - Avaliar frequência cardíaca	- <50bpm – bradiarritmia; - >100bpm – taquiarritmia.
2 - Avaliar onda P	- Verificar se há presença ou ausência de onda P; - Verificar se há ondas P com origem não sinusal; - Verificar a relação entre as ondas P e o QRS.
3 - Avaliar intervalo PR Normal: entre 120 e 200ms	- Aumento do intervalo PR pode sugerir bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau; - Diminuição do intervalo PR pode sugerir pré-excitacão ventricular.
4 - Avaliar relação P versus QRS	Verificar se todo QRS é precedido de onda P.
5 - Avaliar duração do QRS	- QRS estreito ($\leq 120\text{ms}$) significa estímulo de condução supraventricular - QRS largo ($>120\text{ms}$) pode significar condução ventricular ou bloqueio de ramo (esquerdo ou direito).
6 - Avaliar onda T	Onda T apiculada pode sugerir isquemia ou hipercalemia.
7 - Avaliar segmento ST	Desnívelamentos (supra ou infra) podem significar isquemia cardíaca.
8 - Avaliar intervalo QT	O aumento desse intervalo pode levar a taquiarritmias ventriculares.

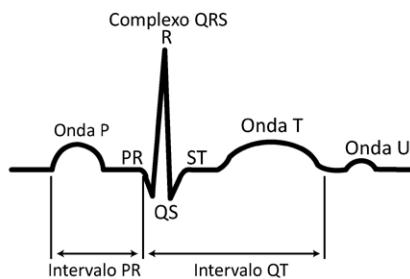


Figura 1 - Traçado eletrocardiográfico normal

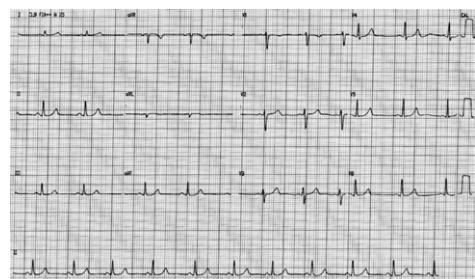


Figura 2 - Eletrocardiograma normal



2. Bradicardias

Bradicardia sinusal	P semelhante ao P sinusal. Toda onda P leva a um complexo QRS. Em geral, é secundária ao uso de drogas, doença cardíaca intrínseca, hipotireoidismo, envelhecimento devido a degeneração do nó sinusal. Na maioria das vezes, não requer tratamento específico.
Bradicardia atrial	É semelhante à bradicardia sinusal, porém com onda P diferente da sinusal.
Bradicardia juncional	Origina-se do nó atrioventricular, sem onda P ou com onda P retrógrada (após o QRS com orientação invertida).
BAV de 1º grau	Aumento do intervalo PR >200ms. A alteração benigna, na maioria das vezes, é ligada ao uso de medicações ou degeneração senil.
BAV de 2º grau – Mobitz I	O intervalo PR aumenta gradativamente, até que uma onda P deixa de conduzir, ou seja, não é seguida de um complexo QRS; conhecido como fenômeno de Wenckebach. Também é de caráter benigno e relacionado a fatores externos ao sistema de condução.
BAV de 2º grau – Mobitz II	Nesse tipo de bloqueio, as ondas P são ou não conduzidas, porém, quando conduzidas, temos um intervalo P-R constante.
BAV de 3º grau ou BAV total	Existe uma dissociação completa entre a onda P e o complexo QRS; elas batem independentemente umas das outras. Distância P-P é menor do que a distância entre R-R. Também se chama BAV total.



Figura 3 - Bloqueio atrioventricular de 1º grau



Figura 4 - Bloqueio atrioventricular de 2º grau - Mobitz I

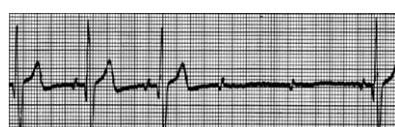


Figura 5 - Bloqueio atrioventricular de 2º grau - Mobitz II

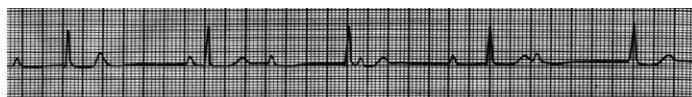


Figura 6 - Bloqueio atrioventricular total

Causas	
Medicações	Compreendem betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, anti-depressivos tricíclicos.
Intoxicação digitalítica	Em geral, cursa com o aparecimento de ritmos juncionais.
Infarto agudo do miocárdio	BAV, geralmente, é decorrente de obstrução de coronária direita em 90% dos casos; a circunflexa é responsável pelos 10% restantes.
Distúrbios eletrolíticos	Deve-se dar atenção para K, Mg, Ca e função renal.
Reflexo vagal	Algumas bradicardias podem ser iniciadas após esforço miccional, vômitos, manobra de Valsalva etc. Costumam responder bem à administração de atropina.
Doenças cardíacas	São geralmente irreversíveis: degeneração senil, doença do nó sinusal, doença de Chagas, alterações congênitas.

Abordagem inicial das bradicardias	
1 - Estabilização do paciente	- Monitorização de pressão arterial, frequência cardíaca e SatO ₂ ; - Oxigênio, se necessário; - Veia para coleta de exames e administração de medicações.
2 - Diagnóstico	É feito por eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações.
3 - Avaliação de sinais de instabilidade clínica	Há alteração do estado mental (mesmo que transitória), dor torácica, congestão pulmonar; hipotensão, choque e má perfusão periférica.
4 - Medidas farmacológicas	Pode-se tentar a administração de atropina, dopamina ou epinefrina como ponte até a passagem do marca-passo.
5 - Passagem de marca-passo	Está indicada na presença de sinais de instabilidade clínica. O marca-passo deve ser sempre solicitado, sendo que, enquanto se prepara para passar o transvenoso temporário, pode-se utilizar o transcutâneo.

3. Taquiarritmias

Abordagem	
Taquicardia Ventricular (TV) monomórfica	Definida por 3 batimentos consecutivos ou mais, com frequência cardíaca >120bpm e QRS alargado (>0,12s de duração). Tem ritmo regular, e a onda P geralmente não é visualizada (se presente, não deve gerar batimento ventricular). TV não sustentada é aquela que possui duração <30 segundos. TV sustentada é aquela que tem duração >30 segundos ou necessita de cardioversão/desfibrilação (gera comprometimento hemodinâmico).
Torsades de pointes	Os complexos QRS apresentam constante mudança de eixo a cada 5 a 20 batimentos. Precisa apresentar 3 morfologias diferentes e durar mais de 30 segundos. Em geral, é desencadeada por distúrbios metabólicos, como deficiência de Mg, K ou alargamento do intervalo QT (congênito ou adquirido).
Taquicardia sinusal	O coração apresenta-se com ritmo normal, porém com frequência aumentada. É secundária a outras condições clínicas, como desidratação, febre, anemia, entre outros, e o tratamento deve ser instituído de acordo com o fator causal.
Taquicardia atrial	É uma taquicardia gerada por atividade elétrica atrial organizada, com ondas P não sinusais. Pode ter gravidade variável.
Taquicardia atrial multifocal	É uma taquicardia supraventricular irregular, em que podemos encontrar ≥3 morfologias diferentes de ondas P e frequência variável. Geralmente está associada a outras condições clínicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, doença coronariana, hipomagnesemia etc.
Fibrilação Atrial (FA)	Caracterizada por ausência de onda P e surgimento de onda F e atividade elétrica irregular na linha de base do ECG, é causada por múltiplas áreas de reentrada nos átrios, o que gera uma contração irregular. A FA é considerada aguda quando iniciada há menos de 48 horas; após esse período, pode ser considerada crônica. É a arritmia sustentada mais frequente na população em geral.
Flutter atrial	Arritmia desencadeada por macro-reentrada intra-atrial. As ondas são observadas "em dente de serra", com frequência entre 250 e 350 despolarizações por minuto. No entanto, o estímulo sofre um bloqueio fisiológico no nó atrioventricular, caracterizando os bloqueios 2:1 e 3:1. Em geral, o ritmo é regular.
Taquicardia de Reentrada Nodal (TRN)	É uma taquicardia por mecanismo de reentrada no nó atrioventricular; em geral, tem frequência >130bpm e onda P retrógrada após o complexo QRS e acontece por um mecanismo de reentrada intrínseco ao coração. O tratamento de escolha é feito com manobras vagais ou adenosina. Se adenosina ineficaz e paciente estável hemodinamicamente, pode-se tentar terapia parenteral com betabloqueador, diltiazem, verapamil ou amiodarona. Em casos refratários ou em pacientes instáveis, a cardioversão elétrica está indicada.

Abordagem inicial das taquicardias	
1 - Estabilização do paciente	- Monitorização de pressão arterial, frequência cardíaca e SatO ₂ ; - Oxigênio suplementar quando necessário; - Veia para coleta de exames e administração de medicações.
2 - Diagnóstico	É feito por ECG de 12 derivações.
3 - Avaliação de sinais de instabilidade clínica	Há alteração do estado mental (mesmo que transitória), dor torácica, congestão pulmonar, hipotensão, choque, sinais de insuficiência cardíaca aguda ou descompensada.

Abordagem inicial das taquicardias	
4 - Investigação das causas	<ul style="list-style-type: none"> - Causas de taquicardia: embolia pulmonar, infecção, sangramento, choque, distúrbios eletrolíticos, isquemia cardíaca etc.; - Pesquisar história de doença cardíaca ou pulmonar, doença tireoidiana, uso de medicações e uso de drogas ilícitas; - Exames laboratoriais: enzimas cardíacas, gasometria, eletrólitos e função renal.
5 - Cardioversão elétrica	A cardioversão elétrica sincronizada (CVE) é o tratamento de escolha para a reversão de taquicardias instáveis e está indicada para a reversão imediata da arritmia.
6 - Tratamento clínico	Tratar as causas-base das arritmias que não podem ser revertidas (taquicardia sinusal). Por exemplo, paciente com choque séptico ou hipovolêmico que necessita da administração de volume.

4. Cardioversão elétrica

Cuidados gerais	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente monitorizado na sala de emergência com acesso venoso e material para controle das vias aéreas à mão; - O procedimento requer analgesia e sedação; - A sincronização é necessária, pois visa evitar o fenômeno Q sobre T.
Analgesia	Morfina ou fentanila
Sedação	<ul style="list-style-type: none"> - Etomidato: droga de escolha, se instabilidade hemodinâmica; - Propofol: droga mais miocardiodepressorra dentre as sedativas, que exige muito cuidado com hipotensão e depressão respiratória; - Midazolam: cuidado com hipotensão e depressão respiratória.
Passos para CVE	<ul style="list-style-type: none"> - Passar gel de condutância nas pás do desfibrilador; - Administrar analgesia e sedação; - Assegurar que a sincronização do aparelho esteja ligada; - Ajustar a voltagem do aparelho (segundo a arritmia); - Afastar a equipe e aplicar as pás sobre o tórax, exercendo pressão para melhorar a eficácia da cardioversão (cerca de 13kg); - Aplicar o choque, não remover as pás e verificar o ritmo após o procedimento, pois, se a taquiarritmia persistir, deve-se aumentar a energia do choque, apertar o botão "sincronizar novamente" e administrar novo choque.
Ajuste de energia para CVE	<ul style="list-style-type: none"> - A maioria das taquicardias é reversível com a carga inicial de 50 a 100J; - Na taquicardia por reentrada nodal atrioventricular e no flutter atrial, pode-se iniciar com 50J. Na FA, a carga inicial é de 200J, de acordo com a Diretriz de 2010; - Na não reversão a ritmo sinusual, a carga deve ser aumentada progressivamente, ou seja, com energias escalonadas (exemplo: 100–200–300–360J em monofásico e de 100–150–200J em desfibrilador bifásico); - Em <i>torsades de pointes</i>, usa-se a dose recomendada para desfibrilação, sem sincronizar o aparelho; - De forma prática, segundo o <i>Advanced Cardiovascular Life Support</i>: <ul style="list-style-type: none"> - QRS estreito e RR regular: 50 a 100J monofásico ou bifásico; - QRS estreito e RR irregular: 120 a 200J bifásico ou 200J monofásico; - QRS largo e RR regular: 100J monofásico ou bifásico; - QRS largo e RR irregular: se TV polimórfica, desfibrilação. Se padrão de FA com condução anormal: 120 a 200J bifásico ou 200J monofásico.
Cuidados pós-CVE	Após a reversão das taquiarritmias ventriculares monomórficas, prescrição de antiarrítmico para evitar a recorrência da arritmia

5. Antiarrítmicos mais utilizados

Adenosina	<ul style="list-style-type: none"> - Doses: 6 a 12mg; - Indicação: taquiarritmias supraventriculares regulares estáveis.
Amiodarona	Indicações: compreendem TV monomórfica hemodinamicamente estável, pacientes estáveis com taquicardias atriais ou ventriculares, com disfunção ventricular esquerda; efeitos colaterais: hipotensão e bradicardia, relacionados principalmente com a infusão rápida.

Betabloqueadores	Indicações: deve haver controle de frequência de taquiarritmias em pacientes com função ventricular preservada, como FA e flutter, e após a reversão de taquicardias atriais paroxísticas, prevenindo recorrência.
Bloqueadores dos canais de cálcio	Indicações: taquicardias de complexo QRS estreito em que não houve melhora após manobra vagal nem adenosina; para o controle da resposta ventricular em pacientes com FA ou flutter atrial. Está contraindicado o uso de bloqueadores do canal de cálcio a pacientes com suspeita de feixe anômalo via acessória de pré-excitacão, como a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Também não deve ser usado verapamil em pacientes com disfunção miocárdica.

6. Fibrilação atrial

Condutas específicas devido ao risco de cardioembolização

- Em caso de FA aguda (até 48 horas de evolução), os pacientes podem ser submetidos à cardioversão farmacológica ou elétrica, de acordo com o *status* hemodinâmico;
- Em pacientes com mais de 48 horas de sintomas, existem 2 opções:
 - Realizar ecocardiograma transesofágico; caso não seja visualizada a presença de trombos, podemos proceder à cardioversão; seguido por 4 semanas de anticoagulação;
 - Iniciar anticoagulação, que deve ser realizada por 3 semanas antes da cardioversão e mantida por mais 4 semanas após sua realização.
- Muitos pacientes apresentam recorrência da FA; nesse caso, pode-se optar por controle de frequência, que pode ser feito com medicações como betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Pode-se considerar o uso de digitálicos a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Atenção: sempre que houver a não precisão do tempo de início da FA, deve-se proceder ao controle da frequência, em pacientes estáveis;
- A anticoagulação deve ser sempre pensada e, assim, avaliada, caso o paciente apresente as seguintes condições: evento cardioembólico prévio; insuficiência cardíaca congestiva ou fração de ejeção abaixo de 45%; hipertensão arterial sistêmica; *diabetes mellitus*; idade >65 anos; valvulopatia reumática.

- Exemplos de ECGs de taquiarritmias

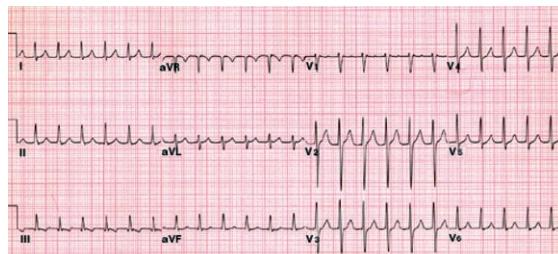


Figura 7 - Taquiarritmia supraventricular

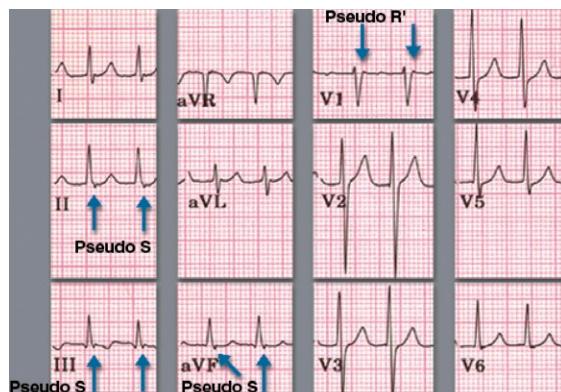


Figura 8 - Característica da taquiarritmia supraventricular: onda P retrógrada representada – pseudo S e pseudo R'

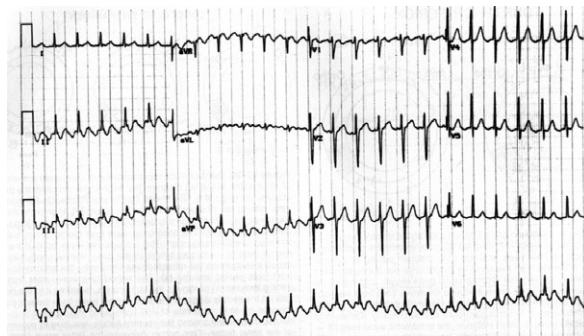


Figura 9 - Flutter atrial 2:1 (notam-se as ondas F “em dente de serra” e a presença de 2 ondas F para cada QRS, o que representa frequência atrial de 300 e ventricular de 150bpm evidenciando o bloqueio 2:1)

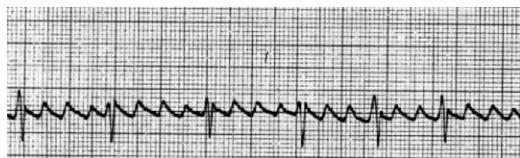


Figura 10 - Flutter atrial 4:1, após manobra vagal (percebem-se as ondas F “em dente de serra”)

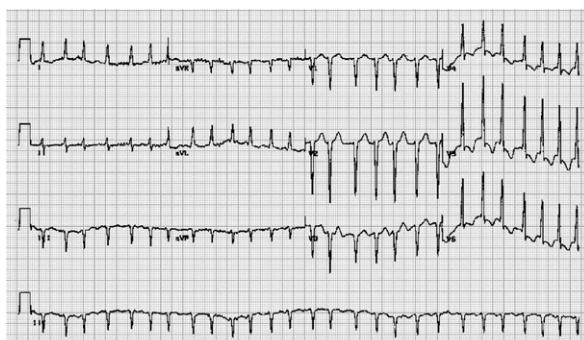


Figura 11 - Fibrilação atrial (taquiarritmia supraventricular, com RR irregular e ausência de atividade atrial; notam-se a irregularidade da linha de base e a ausência de onda P)



Figura 12 - Taquicardia atrial (notam-se as setas indicando as ondas P caindo sobre a onda T, num bloqueio 2:1)

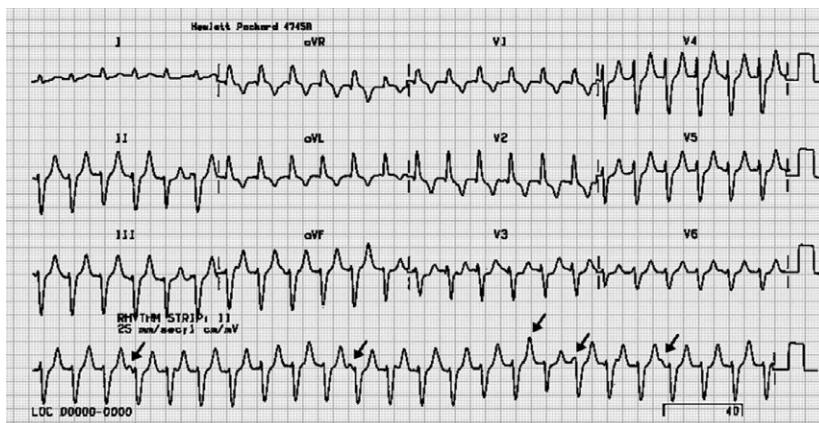


Figura 13 - Taquicardia ventricular monomórfica (QRS largo e presença de dissociação atrioventricular; setas indicando as ondas P dissociadas dos complexos QRS)

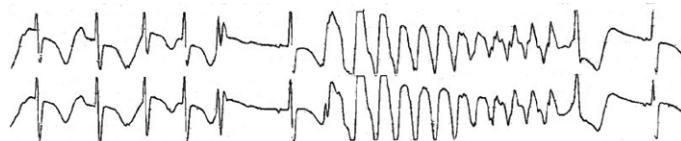


Figura 14 - Torsades de pointes (taquicardia ventricular polimórfica com mudança do eixo do QRS)

Dicas

- Sempre que for proceder com CVE, primeiramente realizar o "ISASC":
 - **I:** Informar o paciente sobre o procedimento;
 - **S:** Sedar o paciente;
 - **A:** "Ambuzar";
 - **S:** Sincronizar o choque;
 - **C:** realizar Choque com energias escalonadas.

8

Síncope

1. Introdução

- Definida como perda súbita e breve da consciência e do tônus postural, com recuperação espontânea e sem sequelas neurológicas, a síncope pode ser precedida por sintomas prodrômicos, como náuseas, sudorese e turvação visual;
- Quase todas as formas cursam com diminuição ou interrupção transitória do fluxo sanguíneo cerebral;
- Na maioria das vezes, é um evento limitado e benigno, mas que pode causar injúrias (descritas em até 30%), aflição e complicações psicológicas em pacientes e familiares;
- Na avaliação, deve-se ter em mente que há 4 principais fatores envolvidos com o risco de eventos adversos:
 - Idade ≥ 45 anos;
 - História de insuficiência cardíaca;
 - História de arritmias ventriculares;
 - Eletrocardiograma (ECG) anormal (exceto alterações de repolarização inespecíficas).

2. Etiologia

Classificação da síncope	
Síncope por reflexo (neuralmente mediada)	
- Vasovagal:	<ul style="list-style-type: none"> Mediada por estresse emocional (medo, dor, instrumentação etc.); Mediada por "estresse" ortostático.
- Situacional:	<ul style="list-style-type: none"> Tosse; Estímulo gastrintestinal (deglutição, defecação, dor visceral); Estímulo de distensão vesical (pós-micção); Pós-exercício; Pós-prandial.
- Síncope do seio carotídeo;	
- Formas atípicas (sem aparente "ponto de gatinho" ou desencadeante);	
- Síncope devido a hipotensão ortostática;	
- Insuficiência autônoma primária;	
- Induzida por medicamento ou droga (vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepressivos, álcool etc.);	
- Induzida por hipovolemia (hemorragia, diarreia, vômito etc.);	
- Síncope cardíaca (cardiovascular);	
- Bradicardia:	<ul style="list-style-type: none"> Doença do nó sinusal; Doença do sistema de condução atrioventricular; Disfunção de dispositivo implantado.
- Taquicardia:	<ul style="list-style-type: none"> Supraventricular; Ventricular (idiopática, secundária a doença cardíaca estrutural ou por canalopatias).
- Doença cardíaca estrutural: doença valvar, isquemia miocárdica, doença do pericárdio, tamponamento, cardiomiopatia hipertrófica, massa intracardíaca (mixoma, tumor), disfunção de prótese valvar, anomalias congênitas etc.;	
- Outras: embolia pulmonar, dissecção aguda de aorta, hipertensão pulmonar.	

Frequência da síncope, de acordo com a sua classificação		
Grupos de causas	Departamento de emergência	Unidade de síncope
Síncope por reflexo (neuralmente mediada)	35 a 48%	56 a 73%
Síncope devido à hipotensão ortostática	4 a 24%	1 a 10%
Síncope cardíaca (cardiovascular)	5 a 21%	6 a 37%
Nenhuma etiologia encontrada	17 a 33%	5 a 20%

Outras causas importantes
- Anemia;
- Arritmias cardíacas;
- Débito cardíaco extremamente baixo, como no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) extenso e no tamponamento cardíaco;
- Cardiomiopatia hipertrófica;
- Estenose aórtica (a síncope está associada a mortalidade de 50% em 5 anos) e estenose mitral;
- Hipersensibilidade do seio carotídeo;
- Hipoglicemias;
- Hipotensão ortostática;
- Hipoxemia;
- Uso de medicações;
- Insuficiência adrenal.

Mecanismos que podem levar à doença
- Antiarrítmicos;
- Antidepressivos;
- Anti-hipertensivos (especialmente betabloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio e bloqueadores alfa-2-adrenérgicos). Há risco particular entre idosos;
- Antiparkinsonianos;
- Antipsicóticos e fenotiazinas;
- Bromocriptina.

3. Achados clínicos

Vasovagal

Também conhecida como desmaio comum, é mediada pelo estresse emocional ou ortostático, e geralmente precedida por pródromos como sudorese, náusea e palidez cutânea.

Situacional

Ocorre logo após acessos de tosse, micção ou evacuação, o que facilita o diagnóstico. Geralmente, é determinada por descarga vagal.

Síndrome do seio carotídeo

A manipulação mecânica do seio carotídeo é responsável pelo episódio de síncope. Os sinais e sintomas podem ser reproduzidos pela massagem do seio. Acomete, principalmente, os idosos.

Hipotensão ortostática

Apresenta queda progressiva da pressão arterial com a posição ortostática, com diminuição da pressão sistólica, medida com paciente em pé, por 3 minutos, maior do que 20mmHg em relação à pressão arterial medida após o mesmo indivíduo ficar 5 minutos deitado.

Associada a arritmias

- Geralmente associadas a:

- FC <40bpm ou bloqueios sinoatriais repetidos ou pausa sinusál >3 segundos;
- Bloqueio atrioventricular (BAV) 2º grau Mobitz 2 ou BAV total;
- Alternância de bloqueio do ramo direito e bloqueio do ramo esquerdo;
- Paroxismos de taquicardias ventriculares ou supraventriculares;
- Disfunção de marca-passos com pausas cardíacas.

Associada a isquemia

Procurar fatores de risco para IAM e sinais de isquemia no ECG de repouso.

Associada a outras doenças cardiovasculares

É considerada quando acontece em pacientes com estenose aórtica grave, hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, dissecção aórtica ou mixoma atrial grande.

4. Exames complementares

Exame físico	
Achados	Possibilidades
Hipotensão ortostática	Desidratação, uso de medicações de risco e outras causas de disfunção autonômica
Ictus desviado, sopro de regurgitação mitral e B3, sugerindo disfunção ventricular	Baixo débito cardíaco ou taquicardias ventriculares
Hipotensão e/ou assistolia ventricular durante massagem do seio carotídeo	Síndrome (hipersensibilidade) do seio carotídeo
Sopros de ejeção (estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)	Obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo

ECG	
Achados	Possibilidades
Intervalo QT longo	Taquicardia ventricular tipo <i>torsades de pointes</i>
Infarto do miocárdio prévio	Taquicardia ventricular
Atraso de condução e bloqueio de ramo ou de fascículo	Bradicardia
Bloqueio do ramo direito com elevação do segmento ST e inversão da onda T em derivações precordiais (V1 - V3)	Síndrome de Brugada
Ectopia atrial e ventricular	Inespecífico: possível indicação de substrato para arritmias
Síndrome de pré-excitacão (onda delta)	Wolff-Parkinson-White

Principais indicações do *tilt test*

Classe I

1 - Episódio único de síncope em indivíduos em situações de alto risco – ocorrência ou risco de lesão física ou ocupacional.

2 - Episódios recorrentes:

a) Sem evidência de doença estrutural cardiovascular.

b) Doença cardiovascular presente, mas outras causas de síncope excluídas com testes diagnósticos.

3 - Situações em que seja importante demonstrar síncope neuromediada.

Classe II

- 1 - Quando verificar o comportamento hemodinâmico na síncope, alteração de manejo.
- 2 - Diferenciação entre síncope e crises convulsivas.
- 3 - Avaliação de doentes (principalmente idosos) com "quedas" recorrentes inexplicáveis – investigação de tonturas recorrentes ou pré-síncope.
- 4 - Avaliação de síncope inexplicada em situações como neuropatias periféricas ou disautonomias.

Classe III

- 1 - Avaliação do tratamento.

Indicações para avaliação do eletrofisiologista

- Arritmia sugerida pela avaliação inicial e história de cardiopatia isquêmica;
- Pacientes com bloqueio de ramo e falha dos testes não invasivos no diagnóstico;
- Pacientes com palpitação precedendo a síncope e falha dos exames não invasivos no diagnóstico;
- Pacientes com síndrome de Brugada, cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito – podem ser feitos em casos selecionados;
- Pacientes com altos riscos ocupacionais, pelos quais se devem realizar todos os esforços para excluir causa cardiovascular para a síncope;
- Sem recomendação a pacientes com ECG normal, ausência de doença estrutural e sem palpitações.

5. Diagnóstico diferencial

Transtornos psiquiátricos podem levar a episódios de síncope de repetição. Os principais diagnósticos psiquiátricos, nesse caso, são transtorno da ansiedade generalizada e depressão maior.

Diagnósticos diferenciais

- Crises convulsivas;
- Crises de ansiedade;
- Depressão maior;
- Vertigens/pré-síncope.

6. Avaliação

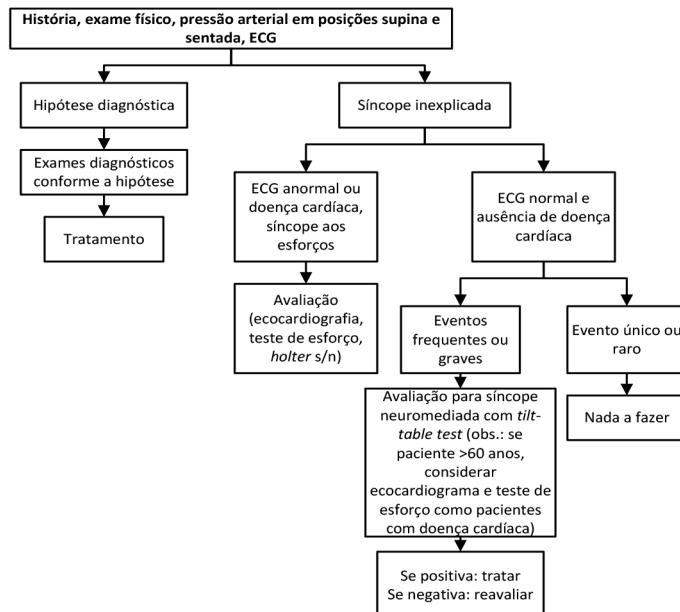


Figura 1 - Avaliação da síncope

9

Avaliação e abordagem perioperatória

1. Risco cirúrgico

Risco cirúrgico*	Tipos de cirurgia	Eventos cardíacos
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgia de emergência, principalmente em idosos; - Cirurgias arteriais de aorta e ramos; - Cirurgia de revascularização periférica; - Cirurgias com grande potencial de perda de sangue. 	>5%
Intermediário	<ul style="list-style-type: none"> - Endarterectomia de carótidas; - Cirurgias: de cabeça e pescoço, otorrinolaringológicas, ortopédicas e urológicas; - Cirurgia neurológica; - Cirurgias intraperitoneal e intratorácica. 	<5%
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> - Procedimentos endoscópicos; - Procedimentos superficiais. 	<1%

* American Heart Task Force.

Classificação do paciente pelo estado funcional – American Heart Association

1MET (equivalente metabólico) = 3,5mL/kg (consumo de oxigênio, em repouso, de um homem de 40 anos que pesa 70kg)

Excelente	>10MET(nível de atividade de atletas)
Bom	7 a 10MET (paciente que pratica atividade física, como natação)
Moderado	4 a 7MET (caminhadas curtas em até 6,4km/h)
Pobre	<4MET (caminhadas curtas com menos de 2 quartéis)

Índice de risco cardíaco de Goldman revisado

I - Determinar o número de variáveis

- 1 - Cirurgia de alto risco.
- 2 - História de doença coronariana.
- 3 - História de insuficiência cardíaca.
- 4 - História de doença cerebrovascular.
- 5 - *Diabetes mellitus* que requeira tratamento com insulina.
- 6 - Creatinina sérica no pré-operatório >2mg/dL.

II - Classificar o risco conforme o número de variáveis

- Nenhuma variável: baixo risco (0,4 a 0,5%);
- 1 ou 2 variáveis: risco intermediário;
- ≥3 variáveis: alto risco (9 a 11%).

III - Condutas

- Alto risco: teste não invasivo para doença coronariana;
- Risco intermediário: falha deste protocolo – não há nada bem estabelecido;
- Risco baixo: contraindicado o teste não invasivo para doença coronariana.

2. Exames

Solicitação de exames conforme a idade para pacientes assintomáticos e sem fatores de risco

<40 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum exame; - Coagulograma (se cirurgia neurológica).
----------	--

Solicitação de exames conforme a idade para pacientes assintomáticos e sem fatores de risco	
40 a 60 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Eletrocardiograma; - Creatinina; - Glicemia; - Coagulograma (se cirurgia neurológica).
>60 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Eletrocardiograma; - Creatinina; - Glicemia; - Hemograma; - Radiografia de tórax; - Coagulograma (se cirurgia neurológica).

Estratégias pré-operatórias

- Tratamento medicamentoso:
 - Betabloqueadores: a proteção é conferida na prevenção da hiperatividade adrenérgica perioperatória, associada a eventos cardiovasculares.
- Recomendação classe I:
 - Pacientes com indicação prévia de betabloqueadores por angina pectoris, hipertensão arterial ou arritmias;
 - Pacientes de alto risco para isquemia, demonstrável em pré-operatório de cirurgia vascular.
- Recomendação classe IIa:
 - Hipertensão arterial não tratada;
 - Doença arterial coronariana ou fatores de risco para ela.
- Recomendação classe III:
 - Contraindicação a betabloqueadores;
 - Quando indicados, os betabloqueadores devem ser utilizados de dias a semanas antes da cirurgia;
 - Quanto aos alfa-2-agonistas, o nível de indicação é classe IIb.

Preditores clínicos de risco cardiovascular

Maiores	Intermediários	Menores
Síndromes coronarianas instáveis	Angina pectoris; infarto agudo do miocárdio prévio	Idade avançada
Insuficiência cardíaca descompensada	Insuficiência cardíaca compensada	Eletrocardiograma normal
Arritmias	<i>Diabetes mellitus</i>	Ritmo não sinusal
Doença valvar grave	Insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa capacidade funcional; - Hipertensão arterial sistêmica não controlada; acidente vascular cerebral isquêmico prévio.

Avaliação do risco de sangramento	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de equimoses, petéquias e icterícia: <ul style="list-style-type: none"> · Solicitar coagulograma.
Hipertensão arterial sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> - Estadio III: <ul style="list-style-type: none"> · PA <170x110mmHg. - Hipertensão arterial sistêmica não controlada: <ul style="list-style-type: none"> · Ottimizar terapia. · Manter medicações anti-hipertensivas no dia da cirurgia; · Bloqueador adrenérgico de curta duração quando não há tempo para controle da PA; · Corrigir a hipocalêmia; · Ottimizar a volemia no perioperatório.
Controle glicêmico no perioperatório	<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgia de curta duração (manhã): <ul style="list-style-type: none"> · Não administrar insulina ou hipoglicemiantes no dia. - Cirurgia de curta duração (tarde): <ul style="list-style-type: none"> · Não administrar hipoglicemiantes orais. A administração da insulina depende da dose. - Cirurgia de longa duração ou de grande complexidade: <ul style="list-style-type: none"> · Não administrar hipoglicemiantes orais e, geralmente, manter a insulina.

Cuidados perioperatórios em nefropatas	<ul style="list-style-type: none"> - Creatinina >2mg/dL: · Maior risco cardiovascular.
Complicações cirúrgicas em hepatopatas	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrose Child C, hepatites agudas vírais ou alcoólicas: <ul style="list-style-type: none"> · Contraindicação absoluta de cirurgias eletivas.
Complicações cirúrgicas em pneumopatas	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de coagulopatia: <ul style="list-style-type: none"> · Reposição de vitamina K. - Ascite: <ul style="list-style-type: none"> · Reposição de albumina e paracentese.

10

Angina estável

1. Introdução

A doença cardiovascular, incluindo uma das suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronariana, constitui uma das principais causas de morbimortalidade na atualidade.

A angina estável comprehende uma síndrome clínica, caracterizada por dor ou desconforto na região do tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, desencadeada/agravada por atividade física ou estresse e atenuada por repouso ou nitroglicerina. Geralmente acomete pacientes com doença arterial coronariana com comprometimento de pelo menos 1 artéria epicárdica, porém pode estar presente em caso de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. O que caracteriza a estabilidade ou a instabilidade da angina é o fato de ela manter ou não o mesmo padrão. Ou seja, a angina instável é qualquer angina que se apresente em repouso, usualmente com duração maior do que 20 minutos, ocorrendo há cerca de 1 semana; que tenha aumentado a frequência de ocorrência, a intensidade ou a duração, ou que esteja surgindo com limiares menores de esforço.

2. Fisiopatologia

A angina acontece quando há desbalanço entre a oferta e a demanda de oxigênio no músculo cardíaco, usualmente associado a situações em que o consumo de oxigênio aumenta, como estresse emocional e atividade física. A reversibilidade dos sintomas após a interrupção do fator estressante e/ou o uso de nitratos é característica dessa situação.

A angina *pectoris* ocorre como consequência da evolução da aterosclerose coronariana. As placas fibrolipídicas podem ser divididas em estáveis e instáveis. Quando ocorrem fissuras e roturas, pode haver instabilidade da placa, de forma que o paciente evolui com síndrome coronariana instável. Por sua vez, quando o indivíduo apresenta calcificação, com obstrução fixa ao fluxo coronariano, há evolução para angina estável.

3. Manifestações clínicas

Caracteres propedêuticos da dor tipo anginosa	
Caráter	Em pressão, aperto, constrição, queimação ou peso
Duração	Alguns minutos (usual – pacientes com quadro de aparecimento repentino e duração fugaz, ou com várias horas de evolução, raramente apresentam angina)

Caracteres propedêuticos da dor tipo anginosa	
Localização	Subesternal (podendo ocorrer, ainda, no ombro, no epigástrico, na região cervical, no hemitórax e no dorso)
Irradiação	Eventualmente, para membros superiores (direito, esquerdo ou ambos), ombro, mandíbula, pescoço, dorso e região epigástrica
Intensidade	Variada, podendo levar o indivíduo a imobilidade por alguns minutos ou ser menos pronunciada, em especial em alguns grupos com neuropatia associada (diabéticos, por exemplo)
Fatores desencadeantes (e de piora)	Precipitação por esforço físico e estresse emocional
Fatores de melhora	Alívio característico com repouso ou uso de nitratos
Sintomas associados	Possibilidade de náuseas, vômitos e palidez mucocutânea

O exame clínico do paciente com *angina pectoris* é quase sempre normal, entretanto a presença de 3^a ou 4^a bulha cardíaca, sopro de regurgitação mitral e estertores pulmonares sugere doença coronariana no indivíduo com dor no momento do exame.

4. Classificação

Classificação clínica – Canadian Cardiovascular Society (CCS)	
I	Angina com esforço físico extremo
II	Angina com atividades do cotidiano, como andar mais do que 2 quartéis
III	Angina com importante restrição na atividade física
IV	Inabilidade de realizar qualquer atividade física sem dor ou dor mesmo ao repouso

5. Diagnóstico e exames complementares

A história e o exame físico apresentam ótima acurácia no diagnóstico de doença arterial coronariana. Mesmo assim, diversos exames são necessários, não apenas para confirmar a hipótese diagnóstica, mas também para estratificar a gravidade e o prognóstico do quadro.

Àqueles com suspeita diagnóstica de angina estável são necessários exames mínimos, segundo as recomendações da *American Heart Association*, os quais incluem hemoglobina, glicemia de jejum, perfil lipídico, função tireoidiana, raio x de tórax e eletrocardiograma de repouso.

Exames que podem ser solicitados em casos específicos são: teste ergométrico, ecocardiograma, cintilografia miocárdica, cateterismo cardíaco, tomografia computadorizada de coronárias e ressonância magnética cardíaca.

6. Prognóstico

Estratificação prognóstica em grupos de risco nos pacientes com angina estável	
Alto risco (mortalidade >3% ao ano)	
- Disfunção do ventrículo esquerdo <35%;	
- Escore de Duke no teste de esforço ≤11;	
- Defeitos de perfusão importantes ou múltiplos defeitos na cintilografia;	
- Alterações de motilidade com ecocardiograma comdobutamina em pequenas doses ou com frequência cardíaca <120bpm em mais de 2 segmentos.	
Risco intermediário (mortalidade entre 1 e 3% ao ano)	
- Disfunção do ventrículo esquerdo: de 35 a 49%;	
- Risco intermediário no escore de Duke: de -10 a +4; defeitos moderados em exame de imagem;	
- Alterações de motilidade em ecocardiograma comdobutamina em doses maiores em menos de 2 segmentos.	
Baixo risco (mortalidade <1% ao ano)	
- Escore de Duke ≥5;	
- Exame de cintilografia ou ecocardiograma normais ou com pequenas alterações.	

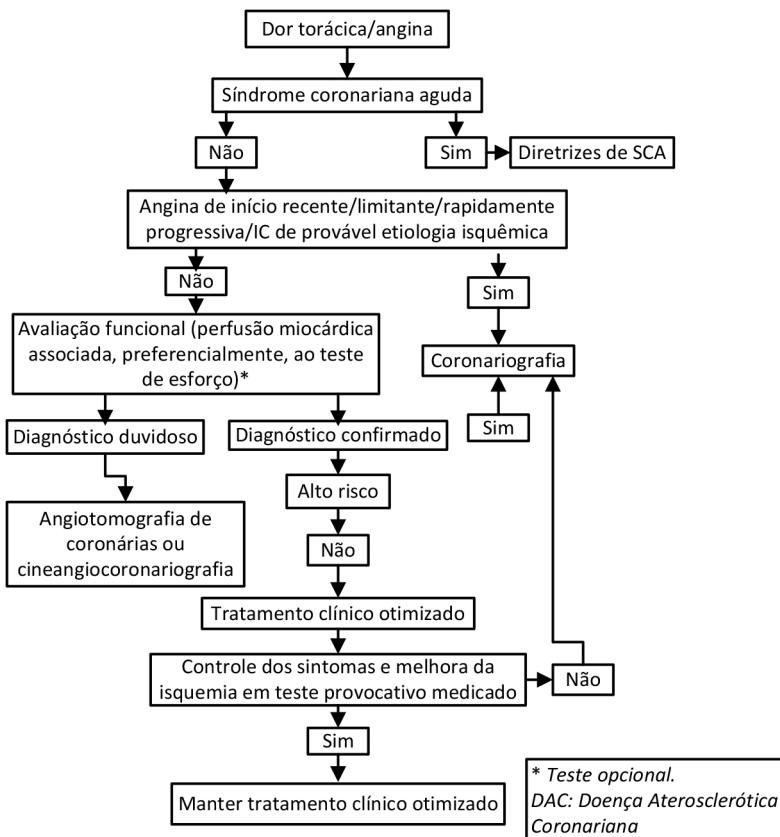


Figura 1 - Diagnóstico e estratificação da doença arterial coronariana

7. Diagnósticos diferenciais

Outras situações clínicas que podem acarretar dor anginosa: hipertermia, tireotoxicose, cocaína, hipertensão arterial sistêmica, arritmias, cardiomiopatia hipertrófica, estenose valvar aórtica, dissecção de aorta, anemia, espasmo de esôfago, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax espontâneo, policitemia, trombocitose, leucemia e quadros somatoformes.

8. Tratamento

Não farmacológico	- Redução dos fatores de risco;
	- Redução dos lípides séricos;
	- Combate às situações que causam agravamento da isquemia;
	- Abandono do tabagismo;
	- Atividade física.
Medicamentoso	- Anticoagulantes: em caso de alto risco trombótico;
	- Hipolipemiantes: estatinas, fibratos, ezetimiba;
	- Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina;
	- Betabloqueadores;
	- Antagonistas dos canais de cálcio;
	- Nitratos;
	- Allopurinol.

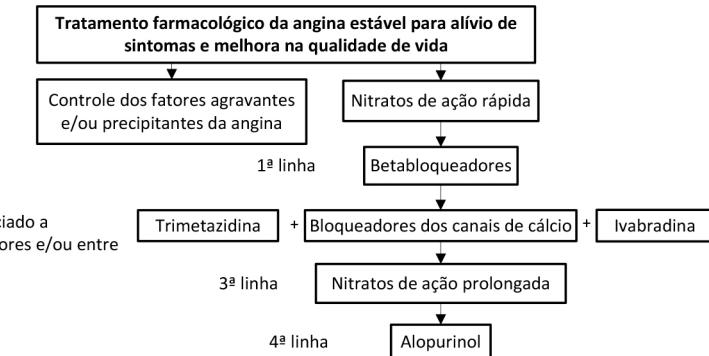


Figura 2 - Algoritmo de utilização de agentes antianginosos para alívio de sintomas e melhora na qualidade de vida

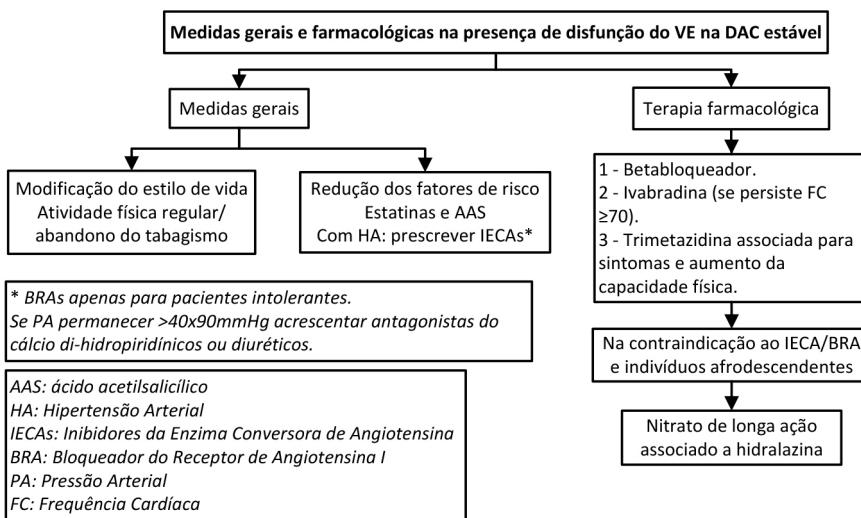


Figura 3 - Algoritmo para redução de eventos cardiovasculares na presença de disfunção ventricular esquerda

11

Diagnóstico diferencial da dor torácica

1. Introdução

- Embora, na maioria dos casos, apresente etiologias benignas, a dor torácica pode estar associada a patologias graves potencialmente fatais e de rápida evolução;
- As síndromes coronarianas representam cerca de 20% dos pacientes com dor torácica que procuram os serviços de emergência.

2. Epidemiologia

Um estudo relativamente recente, com cerca de 400 pacientes, descreveu as causas de dor torácica em diferentes serviços de emergência. Os resultados estão especificados na Tabela a seguir:

Causas	Prevalência (%)
Dor osteomuscular	36
Gastrintestinais	19
Cardíacas	16
Angina estável	10,5
Angina instável ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	1,5
Outras causas cardíacas	3,8
Psiquiátricas	8
Pulmonares	5
Outras	16

Causas de dor torácica	
Dores óssea e neuromuscular	
- Lesões costais (fraturas/trauma/neurites);	
- Osteocondrite (síndrome de Tietze);	
- Neurite intercostal (herpes-zóster);	
- Fibromialgia, miosites.	
Doenças gastroesofágicas	
- Refluxo gastroesofágico;	
- Espasmo esofágico;	
- Úlcera péptica e dispepsia;	
- Ruptura de esôfago.	
Transtornos psiquiátricos	
- Transtorno do pânico e outros distúrbios de ansiedade;	
- Transtornos somatoformes;	
- Quadros depressivos.	
Causas cardiovasculares	
- Síndromes coronarianas;	
- Pericardite;	
- Dissecção de aorta;	
- Intoxicações agudas catecolaminérgicas;	
- Miocardites;	
- Cardiomiotipatia do estresse (Takotsubo).	
Causas pulmonares	
- Pneumotórax;	
- Tromboembolismo pulmonar;	
- Pneumonia e outras causas de pleurite;	
- Mediastinite, pneumomediastino;	
- Neoplasias pulmonares.	
Outras causas	
- Pancreatite;	
- Cólica biliar;	
- Abscesso hepático ou subfrênico.	

Causas de dor torácica e características clínicas da apresentação			
Sistemas	Síndromes	Descrição clínica	Características distintas
Cardíaco	Angina	Pressão torácica retroesternal, queimação ou peso, irradiação ocasional para pescoço, mandíbula, epigástrico, ombros ou membro superior esquerdo	Precipitada por exercício, tempo frio ou estresse emocional; duração de 2 a 10 minutos
	Angina em repouso ou instável	A mesma da angina, porém possivelmente mais intensa	Geralmente <20 minutos, com menor tolerância para o esforço
	IAM	A mesma da angina, porém possivelmente mais intensa	Início súbito, ≥30 minutos; associação a dispneia, fraqueza, náuseas e vômito
	Pericardite	Dor aguda e pleurítica agravada com mudanças na posição, de duração variável	Atrito pericárdico

Causas de dor torácica e características clínicas da apresentação			
Sistemas	Síndromes	Descrição clínica	Características distintas
Vascular	Dissecção aórtica	Dor excruciente, lacerante, de início abrupto, na parte anterior do tórax frequentemente se irradiando para o dorso	Dor muito intensa, refratária; geralmente em um contexto de hipertensão ou de um distúrbio subjacente do tecido conjuntivo (síndrome de Marfan)
	Embolismo pulmonar	Ínicio súbito de dispneia e dor, geralmente pleurítica, com infarto pulmonar	Dispneia, taquipneia, taquicardia e sinais de insuficiência cardíaca direita
	Hipertensão pulmonar	Pressão torácica subesternal, exacerbada pelo esforço	Dor associada a dispneia e sinais de hipertensão pulmonar
Pulmonar	Pleurite/pneumonia	Dor pleurítica, geralmente breve, sobre a área envolvida	Dor pleurítica e lateral à linha média, associada a dispneia
	Traqueobronquite	Desconforto em queimação, na linha média	Localização na linha média, associada a tosse
	Pneumotórax espontâneo	Ínicio súbito de dor pleurítica unilateral, com dispneia	Ínicio abrupto de dispneia e dor
Gastrintestinal	Refluxo esofágico	Desconforto em queimação subesternal e epigástrica, de 10 a 60 minutos	Agravado por refeições pesadas e aliviado por antiácidos
	Úlcera péptica	Queimação epigástrica ou subesternal prolongada	Aliviada por antiácidos ou por alimentos
	Doença da vesícula biliar	Dor prolongada epigástrica ou no quadrante superior direito	Não provocada ou após as refeições
	Pancreatite	Dor epigástrica e subesternal prolongada intensa	Fatores de risco: álcool, hipertrigliceridemia e medicações
Musculoesquelético	Costocondrite (síndrome de Tietze)	Ínicio súbito de dor intensa e fugaz	Reprodução pela pressão sobre a articulação afetada; possíveis edema e inflamação no local
	Doença do disco cervical	Ínicio súbito de dor fugaz	Possivelmente reproduzida pelo movimento do pescoço
Infeccioso	Herpes-zóster	Dor em queimação prolongada com distribuição em dermatomo	Rash vesicular, com distribuição para o dermatomo
Psicológico	Síndrome do pânico	Aperto torácico ou dolorimento comumente acompanhado por dispneia de 30 minutos ou mais, sem relação com esforço ou movimento	Frequentemente, outras evidências de distúrbios emocionais

3. Quadro clínico

- Pacientes que se apresentam no serviço de emergência com quadro de dor torácica, que potencialmente podem representar causa fatal, devem ser levados imediatamente para a sala de emergência, com o desfibrilador à disposição para uso eventual;
- As medidas iniciais para a estabilização incluem monitorização cardíaca, obtenção de acesso venoso e oxigênio suplementar;
- Durante o exame físico e a tomada da história, deve ser realizado eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações com resultado em, no máximo, 10 minutos da entrada no pronto-socorro.

4. Exames complementares

- Dependem da hipótese diagnóstica;
- Em geral, a abordagem visa excluir doença coronariana, sendo absolutamente fundamental ECG em, no máximo, até 10 minutos, contados da chegada;
- A sensibilidade do ECG para o diagnóstico de IAM é de pouco mais de 50%. Assim, a necessidade de exames seriados e de observação com monitorização é imperiosa àqueles com essa suspeita;
- Recomenda-se realizar um 2º exame com intervalo de, no máximo, 3 horas após o 1º ou a qualquer momento, em caso de recorrência da dor torácica ou de surgimento de instabilidade clínica;

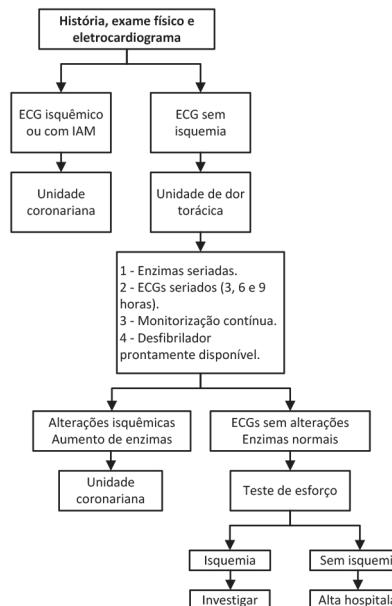
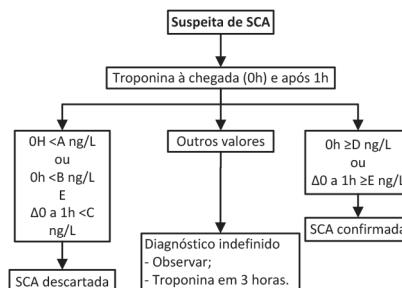


Figura 1 - Atendimento do paciente com dor torácica, sugerido pelo American College of Emergency Physicians

- A European Society of Cardiology lançou, em 2015, novas diretrizes que recomendam o uso do protocolo de 1 hora (troponina à chegada e após 1 hora) ou do protocolo de 3 horas (à chegada e após 3 horas) para o diagnóstico mais rápido e precoce de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), possibilitado pela existência, atualmente, de troponina de alta sensibilidade. Entre eles, o protocolo de 1 horas é o mais recomendado na diretriz, pois, além de ter sido o mais estudado e validado, permite definições e condutas mais rápidas.

Troponina de alta sensibilidade – protocolo de 1 hora



Métodos	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys®, Roche)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (ARCHITECT®, Abbott)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista®, Siemens)	0,5	5	2	107	19

Teste de esforço	Apesar de anteriormente recomendado para descartar doença coronariana em pacientes de baixo risco que se apresentam com dor torácica, evidências recentes contestam o valor desse exame de forma precoce, não sendo indicado de rotina, devendo ser considerado para investigação de pacientes de forma ambulatorial.
Ultrassonografia torácica à beira do leito	Deve ser considerada para a avaliação de possíveis diagnósticos diferenciais, como derrame pericárdico, pericardite, estenose de válvula aórtica ou dilatação do ventrículo direito (embolia pulmonar).
Ecocardiograma transesofágico	Trata-se do exame de escolha na suspeita de dissecção de aorta.

Angiotomografia de tórax, aorta ou de coronárias	Enquanto a angiotomografia de aorta é o exame indicado na suspeita de síndrome aórtica aguda, a angiotomografia de tórax é o exame de escolha na suspeita de embolia pulmonar, e a angiotomografia de coronárias, apesar de apresentar muitas vantagens potenciais, ainda não é recomendada de rotina, pelo seu alto custo e por benefícios ainda não comprovados.
Cintilografia miocárdica	É um exame pouco disponível no departamento de emergência, porém um resultado normal está relacionado a baixíssima probabilidade de eventos cardíacos nos meses seguintes.

5. Manejo

SCA confirmada	Iniciar tratamento, conforme orientado em capítulo específico. O paciente deve ser transferido para centro de hemodinâmica ou unidade coronariana/UTI.
SCA descartada	O ECG é normal ou inespecífico, com enzimas cardíacas normais em paciente de baixo risco. Na ausência de outros possíveis diagnósticos, o paciente pode ser encaminhado para acompanhamento ambulatorial.
Indefinida	O paciente tem ECG normal ou inespecífico, porém com troponina de valor intermediário, conforme a Figura 2. Solicita-se novo exame com 3 horas; caso seja afastada SCA, considerar diagnósticos diferenciais possíveis.

12

Síndromes miocárdicas isquêmicas instáveis

1. Introdução

Probabilidades de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) após avaliação clínica e eletrocardiograma (ECG)	
Alta	<ul style="list-style-type: none"> - História de insuficiência coronariana; - Dor torácica ou no membro superior esquerdo semelhante a crise prévia; - Hipotensão; - Congestão pulmonar; - Insuficiência mitral; - Alteração de ST transitória ($\geq 0,05\text{mV}$); - Elevação de enzimas troponina I/T/CK-MB; - Dispneia.
Média	<ul style="list-style-type: none"> - Dor/pressão torácica ou no membro superior esquerdo; - <i>Diabetes mellitus</i>; - >70 anos; - Doença vascular não cardíaca; - Ondas Q patológicas; - Alterações fixas no ECG (segmento ST ou onda T); - Enzimas normais; - Sexo masculino.
Baixa	<ul style="list-style-type: none"> - Dor reproduzida à compressão; - Onda T retificada; - ECG normal; - Enzimas normais.

Marcadores de necrose miocárdica

CK-MB	Há alta sensibilidade após 12 horas, se pouco sensível para o diagnóstico nas primeiras 6 horas. O pico acontece em 20 a 24 horas, e a normalização, entre 48 e 72 horas.
CK-MB massa	Apresenta melhores sensibilidade e especificidade, além de elevar-se mais precocemente. Como a CK-MB se normaliza após 72 horas do início do evento, uma nova elevação associada ao quadro sugestivo permite o diagnóstico de reinfarto.
Mioglobina	Eleva-se rapidamente (1 a 4 horas) e tem alto valor preditivo negativo: é útil para afastar o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Além disso, não confirma diagnóstico.

Marcadores de necrose miocárdica

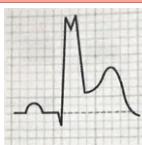
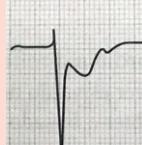
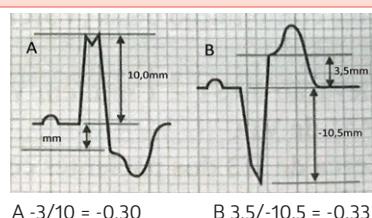
Troponina	Eleva-se entre 3 e 12 horas após o início dos sintomas, com pico por volta de 24 horas, e se normaliza entre 5 e 14 dias. É considerada específica para o miocárdio.
-----------	--

2. Infarto agudo do miocárdio com supra-ST

ECG no IAM com elevação do segmento ST	
Localizações	ECG
Anterosseptal	V1, V2, eventualmente V3
Anterior	V1 a V4
Anterolateral	V5-V6, I e aVL
Lateral alta	I e aVL
Inferior	II, III e aVF
Inferolateral	II, III e aVF + V5-V6
Posterior do ventrículo esquerdo	Infra-ST em V1, V2 e V3 e supra-ST em V7, V8 e V9
Ventrículo direito	II, III e aVF, supra-ST em V3R e V4R

Achados do ECG	
IAM inferior	
- Supra-ST em DIII >DII; e/ou - Infra-ST >1mm em DI, aVL.	Coronária direita
Achados anteriores em associação a supra-ST em V1, V4R ou ambos	Coronária direita proximal
- Ausência de achados anteriores associado a · Supra-ST em DI, aVL, V5 e V6; · Infra-ST em V1, V2 e V3.	Circunflexa esquerda
IAM anterior	
Supra-ST em V1, V2 e V3 associado a qualquer alteração a seguir:	
- Supra-ST em V1 >2,5mm; e/ou - Bloqueio do ramo direito com onda Q.	Descendente anterior esquerda proximal
Infra-ST em DII, DIII e aVF >1mm	Descendente anterior esquerda proximal
Infra-ST ≤1mm ou supra-ST em DII, DIII e aVF	Descendente anterior esquerda distal

A presença de um dos critérios de Sgarbossa define a presença de IAM no paciente com bloqueio do ramo esquerdo ao ECG e quadro clínico de isquemia
Critérios de Sgarbossa modificados

Critérios	Achados
Critério 1 - Elevação do segmento ST ≥1mm e concordante com o QRS.	
Critério 2 - Depressão do segmento ST ≥1mm em V1, V2 ou V3.	
Critério 3 - Razão entre o infra-ST/onda R ou supra-ST/onda S: · Positivo se ≤-0,25; ou seja, valor mais negativo do que -0,25 (por exemplo, -0,33 ou -0,29).	

IAM com elevação do segmento ST – manuseio inicial

- Sala de emergência com monitorização e desfibrilador imediatamente disponível;
- Medidas gerais: repouso, oxigênio por cateter nasal S/N, oximetria, monitor cardíaco, acesso venoso, coleta de exames complementares (hemogramas, estudos de coagulação, sódio, potássio, magnésio, ureia, creatinina, glicemia, radiografia de tórax);
- Aspirina®: solicitar ao paciente para mastigar de 165 a 325mg;
- Antagonista do receptor de difosfato de adenosina:
 - Trombólise farmacológica: clopidogrel (ataque 300mg, manutenção 75mg, 1x/d) – classe I/evidência A;
 - Intervenção Coronariana Percutânea (ICP): as opções são (classe I/evidência B para todos):
 - * Clopidogrel (ataque 60mg, manutenção 10mg, 1x/d);
 - * Prasugrel (ataque 60mg, manutenção 10mg, 1x/d);
 - * Ticagrelor (ataque 180mg, manutenção 90mg, 2x/d).
- Anticoagulação: heparina não fracionada, enoxaparina, fondaparinux ou bivalirudina:
 - Para ICP: heparina não fracionada (classe I/evidência C) ou bivalirudina (classe I/evidência B);
 - Para pacientes tratados com fibrinolíticos, a enoxaparina é escolha (classe I/evidência A), mas o fondaparinux causa menos sangramento (classe I/evidência B). Heparina não fracionada é uma opção (classe I/evidência C).
- Reperfusão coronariana:
 - ICP primária: melhor tratamento se tempo entre o 1º contato médico e o procedimento <90 minutos (classe I/evidência A);
 - No pré-hospitalar ou em centro sem hemodinâmica, considerar levar ou transferir o paciente para um centro com ICP se tempo entre o 1º contato médico e o início da intervenção <120 minutos (classe I/evidência B);
 - Trombolíticos: estreptoquinase, alteplase (rt-PA), reteplase (rt-PA) ou TNK-tPA (tenecteplase) devem ser prescritos em menos de 30 minutos da chegada do paciente à sala de emergência (classe I/evidência A).

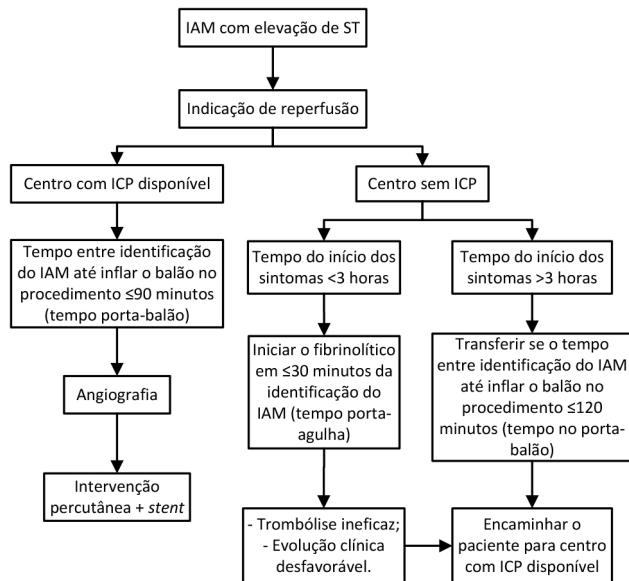


Figura 1 - Manuseio inicial da síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST

ICP primária

- 1 - Sintomas isquêmicos iniciados há menos de 12 horas.
- 2 - Sintomas isquêmicos iniciados há menos de 12 horas e contra-indicação ao fibrinolítico, independentemente do tempo do 1º contato médico ao início da intervenção.
- 3 - Entre 12 e 24 horas do início dos sintomas, em caso de isquemia persistente (“ocorrendo”).
- 4 - Paciente com choque cardiogênico ou grave insuficiência cardíaca aguda, independentemente do tempo do 1º contato médico ao início da intervenção.

ICP de resgate

- 5 - Paciente evoluiu com choque cardiogênico ou grave insuficiência cardíaca aguda.
- 6 - Fibrinólise ineficaz em caso de reclusão.

ICP após fibrinólise eficaz

- 7 - Paciente estável hemodinamicamente e reperfusão farmacológica de sucesso; realizar a ICP entre 3 e 24 horas após o fibrinolítico.

3. Fibrinólise farmacológica

Indicações	Sintomas isquêmicos com início há menos de 12 horas, em centros sem serviço de hemodinâmica e com tempo entre diagnóstico e possível angioplastia em outro serviço maior do que 120 minutos. Se o início ocorre entre 12 e 24 horas, está indicada em caso de isquemia persistente e uma grande área do miocárdio em risco ou em caso de instabilidade hemodinâmica.
Principais trombolíticos disponíveis	Podem-se citar estreptoquinase, alteplase, reteplase, tenecteplase.

Trombólise farmacológica	
Geral	<ul style="list-style-type: none"> - O trombolítico é efetivo nas 3 primeiras horas do início da dor (principalmente na 1ª hora), mas os benefícios são bem demonstrados com até 12 horas do início da dor; - Os trombolíticos disponíveis para IAM são estreptoquinase, alteplase (t-PA) e tenecteplase (TNK-tPA); - Outras drogas: ácido acetilsalicílico, clopidogrel e heparinas (não fracionadas ou de baixo peso molecular) devem ser utilizados conjuntamente com os fibrinolíticos.
Contraindicações absolutas	<ul style="list-style-type: none"> - Acidente vascular hemorrágico prévio; - Acidente vascular isquêmico nos últimos 3 meses, exceto se concomitante ao IAM, com início do AVC <4,5 horas; - Lesões estruturais do sistema nervoso central; - Cirurgia do sistema nervoso central ou medular nos últimos 2 meses; - Suspeita de dissecção de aorta; - Sangramento ativo ou diâtese hemorrágica; - Trauma facial ou trauma cranoencefálico nos últimos 3 meses; - Hipertensão arterial sistêmica grave e não controlada no pronto-socorro; - História de alergia grave ou uso nos últimos 6 meses, caso a medicação de escolha tenha sido estreptoquinase.
Sucesso na trombólise	<ul style="list-style-type: none"> - Alívio dos sintomas (melhora da dor); - Equilíbrio hemodinâmico e elétrico (ausência de arritmias); - Diminuição de 50% do supra-ST (60 a 90 minutos após início da trombólise); - Importante: caso a trombólise não seja eficaz, realizar angioplastia de resgate.

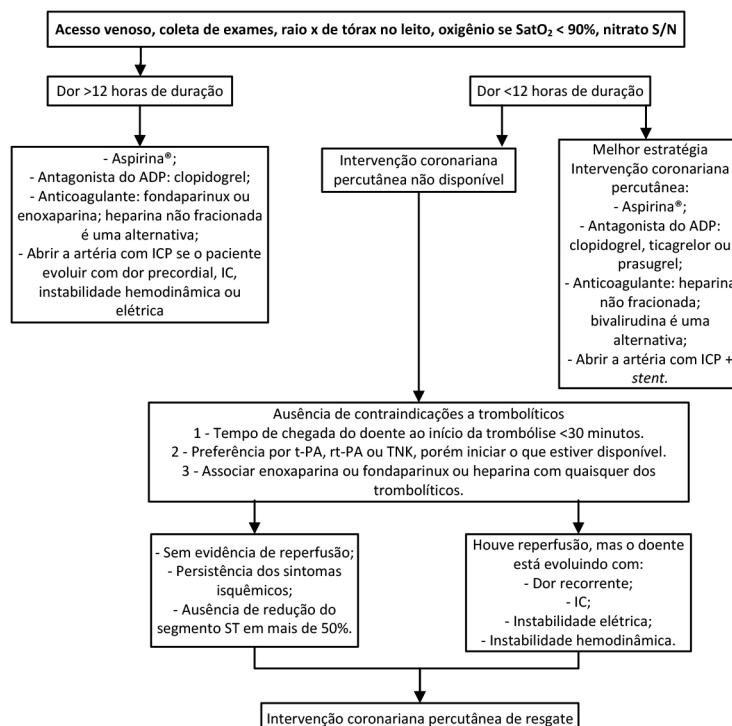


Figura 2 - Manuseio inicial da síndrome coronariana aguda com elevação de segmento ST

Tratamento adjuvante no IAM com elevação de ST			
Tratamento	Indicações	Dose inicial	Contraindicações
Oxigênio	- Oximetria: saturação arterial $\leq 90\%$; - Dispneia e/ou taquipneia, como insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica.	- Cateter de O ₂ , 2 a 4 L/min; - Hipoxemia moderada: máscara de O ₂ , 5 a 10 L/min; - Considerar ventilação não invasiva de hipoxemia refratária ou congestão pulmonar.	- Cuidado no paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica; - Não indicar oxigênio como rotina; pode ser deletério.
Morfina	- Dor anginosa persistente e refratária a nitrato e betabloqueador; - Edema pulmonar agudo.	- Dose: 2 a 4mg IV; - Repetir a cada 5 a 15 minutos, se necessário.	- Hipotensão; - Bradicardia; - Hipersensibilidade à droga; - Rebaixamento do nível de consciência.
Nitroglicerina	- Dor anginosa persistente; - Hipertensão; - Insuficiência cardíaca/congestão.	- Dose: 5 a 10µg/min IV, em bomba de infusão contínua; - Aumentar de 5 a 10µg/min a cada 3 a 5 minutos, S/N.	- PA sistólica $<100\text{mmHg}$; - Infarto do ventrículo direito; - Uso recente de sildenafil, tadalafil.
Betabloqueador	- Oral: em todos os pacientes, caso não haja contraindicação ou risco de choque cardiológico; - Intravenosa: hipertensão refratária ou isquemia persistente, se não houver contraindicação.	- Atenolol: 25mg VO, 1 ou 2x/d; - Carvedilol: 6,25mg VO, 2x/d; - Metoprolol: 25 a 50mg VO, 2x/d; - Propranolol: 10 a 20mg VO, 3x/d; - Metoprolol intravenoso: 5mg, em 2 minutos; até 3 ampolas, a cada 5 a 10 minutos.	- Sinais de insuficiência cardíaca; - Baixo débito; - PR $> 0,24\text{s}$; - Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus; - Broncoespasmo; - Risco de choque cardiológico.
Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)	- IAM da parede anterior; - Insuficiência cardíaca; - FE $\leq 40\%$; - Razóável prescrever para todos os pacientes.	- Captopril: 6,25 a 12,5mg VO, 3x/d; - Lisinopril: 2,5 a 5mg VO, 1x/d; - Ramipril: 2,5mg VO, 2x/d; - Trandolapril: 0,5mg VO, 1x/d.	- Hipotensão; - Baixo débito; - Doença renal crônica avançada; - Hipercalemia.
Antagonista da angiotensina II	Mesma do IECA (mas o paciente tem ou teve intolerância a ele)	Valsartana: 20mg VO, 2x/d	- Hipotensão; - Baixo débito; - Doença renal crônica avançada; - Hipercalemia.
Eplerenona	- Diabetes ou insuficiência cardíaca e FE $\leq 40\%$; - Iniciar entre 3 e 7 dias pós-IAM.	Eplerenona: 25mg VO, 1x/d	- Creatinina elevada (homem: $>2,5\text{mg/dL}$; e mulher: $>2\text{mg/dL}$); - Potássio $>5\text{mEq/L}$.
Estatina	Todos os pacientes, se não houver contraindicação	- Atorvastatina: 80mg VO, 1x/d, à noite; - Rosuvastatina: 20 a 40mg VO, 1x/d, à noite.	- História de hepatopatia ou miopatia; - Monitorizar enzimas musculares e função hepática.

Atenção

A insulina está indicada em caso de hiperglicemia, com o objetivo de manter glicemia $<180\text{mg/dL}$. A preferência é dada à via subcutânea, e não há benefício em controles estritos.

Avaliação do risco de complicações ou de morte	
Classificação clínica (Killip-Kimball)	
Classe I	Não há insuficiência cardíaca, sem B3 ou crepitões pulmonares (sem sinais de descompensação cardíaca)
Classe II	Insuficiência cardíaca presente e estertores até 50% dos campos pulmonares, com ou sem B3 ou pressão venosa jugular elevada
Classe III	insuficiência cardíaca grave e estertores $>50\%$ dos campos pulmonares (edema agudo de pulmão)
Classe IV	Choque cardiológico ou hipotensão arterial (PAS $<90\text{mmHg}$) e evidência de vasoconstrição periférica, oligúria.

Classificação hemodinâmica (Forrester)

Classe I	- Normal; - PAPO <18mmHg; IC >2,2L/m ² .
Classe II	- Congestão pulmonar: B3, estertores pulmonares bibasais; - PAPO >18mmHg; IC >2,2L/m ² .
Classe III	- Edema agudo de pulmão; - PAPO <18mmHg; IC <2,2L/m ² .
Classe IV	- Choque cardiológico; - PAPO >18mmHg; IC <2,2L/m ² .

PAPO: Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída; IC: Índice Cardíaco.

Escore TIMI para SCA com elevação de ST

Variáveis	Pontuação	Idade <65 anos	
		Zero	
Entre 65 e 74 anos	2		
≥75 anos	3		
Diabetes ou hipertensão ou angina	1		
Pressão sistólica <100mmHg	3		
Frequência cardíaca >100bpm	2		
Killip II, III ou IV	2		
Peso <67kg	1		
Elevação de ST da parede anterior ou bloqueio do ramo esquerdo	1		
Início do tratamento >4 horas do início dos sintomas	1		

4. Anginas instáveis e IAM sem supra-ST

Abordagem inicial	
Medidas gerais	Monitorização, oxigênio se SatO ₂ < 90%, acesso venoso + repouso
Ácido acetilsalicílico	Mastigação de 160 a 325mg, exceto se anafilaxia à droga
Antagonistas do receptor de difosfato de adenosina	<ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel: <ul style="list-style-type: none"> · Se conduta conservadora, 300mg de ataque; · Se conduta intervencionista com CATE, 600mg de ataque; · Manutenção: 75mg 1x/d. - Prasugrel: <ul style="list-style-type: none"> · Dose inicial de 60mg durante ou após o CATE se angioplastia ou stent forem indicados; · Manutenção de 10mg/d; · Não usar se alto risco de sangramento, pacientes <60kg, >75 anos ou história de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. - Ticagrelor: <ul style="list-style-type: none"> · Dose inicial de 180mg, com manutenção de 90mg a cada 12 horas.
Inibidores dos receptores IIb-IIIa plaqetários	Em IAM sem supra-ST ou angina instável de alto risco, principalmente em estratégias intervencionistas precoces, que incluem cateterismo em até 48 horas e devem ser mantidos por até 24 horas após a angioplastia (medicamento apenas para alto risco). De acordo com a última diretriz da European Society of Cardiology de 2015, não há, atualmente, qualquer indicação para seu uso no departamento de emergência, sendo restrito ao centro de hemodinâmica.
Nitratos	<ul style="list-style-type: none"> - Indicações: dor anginosa persistente, quadro clínico sugestivo de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial. Importante: o nitrato não reduz a mortalidade e não deve ser utilizado de rotina; - Contraindicações: PAS <100mmHg ou hipovolemia, uso de sildenafile ou similar nas últimas 24 horas (48 horas para tadalafila) ou sinais de comprometimento do ventrículo direito.
Morfina	Em pacientes com dor refratária ao nitrato e betabloqueador e sem hipotensão, administração de 2 a 4mg de morfina em intervalos de até 15 minutos até dose máxima de 25mg. Além da analgesia, proporciona redução da pré-carga, alívio da sensação de dispneia e efeito sedativo.
Betabloqueadores	<ul style="list-style-type: none"> - Constituem medicação importante na SCA, que deve ser prescrita a todos os pacientes, exceto os que apresentem contraindicação. A via oral é a de escolha, porém se podem escolher os de uso intravenoso em caso de pacientes com dor precordial persistente; - Contraindicações: história de broncoespasmo, achados clínicos de hipoperfusão, PR >240ms, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, risco de choque cardiológico (idade >70 anos, PAS <120mmHg, FC >110bpm ou <60bpm, tempo >12 horas entre o início dos sintomas e a procura do hospital) ou Killip >1, suspeita de vasoespasmo coronariano ou uso de cocaína.

Abordagem inicial	
IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina II	<ul style="list-style-type: none"> - Recomenda-se que sejam iniciados após estabilização do paciente, pelo menos 4 a 6 horas após a chegada ao pronto-socorro, principalmente se insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III ou IV ou FEVE <40%; hipertensão arterial e <i>diabetes mellitus</i>; - Contraindicações: estenose bilateral da artéria renal, gravidez e antecedente de angioedema.
Estatinas	Utilizar estatinas de alta potência, como atorvastatina (40 a 80mg/d) e rosuvastatina (20 a 40mg/d), com o objetivo de redução do LDL de base em mais de 50%.
Anticoagulação	Reduc a mortalidade. O fondaparinux é considerado o anticoagulante com melhor perfil eficácia/segurança, sendo 1 ^a escolha, de acordo com a diretriz da <i>European Society of Cardiology</i> de 2015. Se não há disponibilidade do fondaparinux, a enoxaparina é a escolha, tanto para a estratégia conservadora quanto para a invasiva.
Estudo hemodinâmico precoce – indicações	<ul style="list-style-type: none"> - Emergência (até 2 horas): angina refratária ou recorrente com terapia otimizada, alterações dinâmicas e recorrentes do segmento ST ou onda T, arritmias ameaçadoras à vida ou PCR, insuficiência cardíaca aguda com angina refratária ou alteração do segmento ST, instabilidade hemodinâmica ou choque cardiogênico; - Urgência (até 24 horas): sem achados para estudo de emergência + escore GRACE >140, elevação de troponina compatível com IAM, alterações dinâmicas do segmento ST ou onda T (sintomáticas ou silenciosas); - Retardada (dentro de 72 horas): nenhum dos achados para estudo de urgência ou emergência + um dos seguintes: diabetes, doença renal crônica com ClCr < 60, insuficiência cardíaca ou FE <40%, angina precoce pós-infarto, CATE recente (<6 meses), revascularização cirúrgica prévia, GRACÉ >90 e <140.

Resumo da abordagem terapêutica

SCAs – “MONABCH”

- Morfina;
- Oxigênio;
- Nitrato;
- Ácido acetilsalicílico;
- Betabloqueador;
- Clopidogrel;
- Heparina.

Estratificação de risco na angina instável

Alto risco

Deve estar presente pelo menos 1 dos seguintes:

- Dor em repouso prolongada (>20 minutos) e contínua;
- Edema pulmonar causado por isquemia;
- Angina com sopro de insuficiência mitral;
- Angina com 3^a bulha à ausculta cardíaca ou estertores;
- Angina com hipotensão, bradicardia ou taquicardia;
- Angina em repouso com alterações dinâmicas do segmento ST >1mm.

Risco intermediário

Nenhum achado de alto risco, mas deve haver pelo menos 1 dos seguintes:

- Angina em repouso, ausente no momento da avaliação, mas ausência de probabilidade baixa de doença arterial coronariana;
- Angina de repouso (>20 minutos, que melhorou com repouso ou nitroglicerina);
- Angina noturna;
- Angina de início recente grau III ou IV (*Canadian Cardiovascular Society*) nas últimas 2 semanas, mas baixa probabilidade de doença arterial coronariana;
- Ondas Q ou depressão do ST 1mm em várias derivações; idade >65 anos;
- Angina com alterações dinâmicas da onda T.

Baixo risco

Nenhum achado de risco alto ou intermediário, mas deve haver qualquer um dos seguintes:

- Angina aumentada em frequência, gravidade ou duração;
- Angina desencadeada com limiar baixo de esforço;
- Angina de início recente, de 2 semanas a 2 meses;
- ECG normal ou alterado.

Fonte: adaptada das diretrizes da American Heart Association.

Quadro clínico
Dor torácica (características)

- Localizada na região retroesternal ou precordial;
- Caracterizada como desconforto em peso, aperto, pressão ou queimação;
- Irradiada para o membro superior esquerdo e o pescoço;
- Associada a sudorese, palidez, náuseas, vômitos, tontura, dispneia.

- Figuras de ECGs

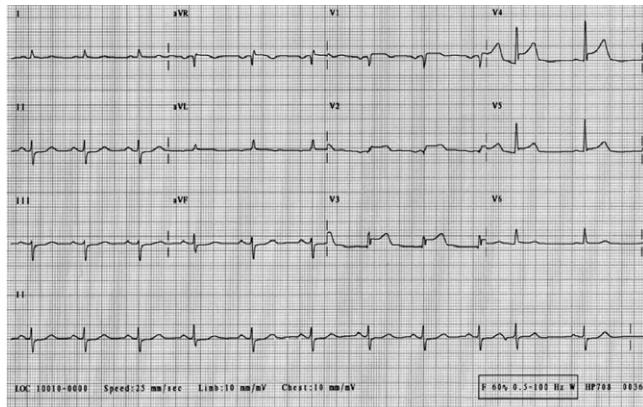


Figura 3 - Infarto agudo do miocárdio com supra-ST anterior

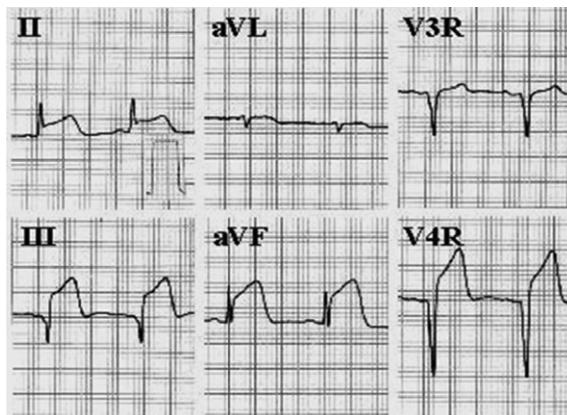


Figura 4 - Infarto agudo do miocárdio com supra-ST inferior com acometimento do ventrículo direito

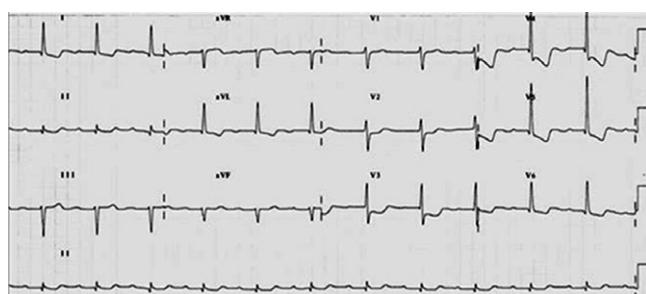


Figura 5 - Eletrocardiograma pré-nitrito sublingual

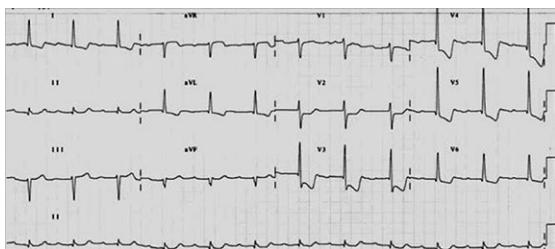


Figura 6 - Eletrocardiograma pós-nitrito sublingual; alteração dinâmica do segmento ST: redução do infra-ST em V3, V4, V5 na parede anterior

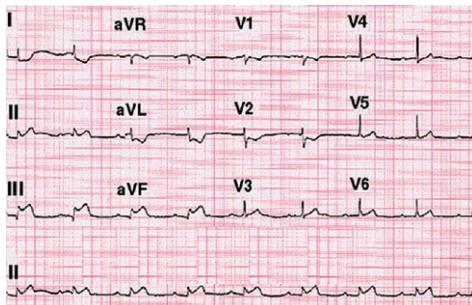


Figura 7 - Infarto agudo do miocárdio com supra-ST inferior e bloqueio atrioventricular 2:1

13

Parada cardiorrespiratória

1. Introdução

Suporte Básico de Vida (BLS), 2015

- Paciente desacordado: checar respiração, checar pulso, chamar por ajuda (solicitar ajuda e Desfibrilador Externo Automático – DEA);
- Sequência de atendimento: C-A-B;
- Verificar ausência de respiração ou *gasping* e pulso carotídeo em 10 segundos e, se estiverem ausentes, iniciar a RCP com compressões torácicas a uma frequência de 100 a 120/minutos e causando depressão no tórax de pelo menos 2 polegadas ou 5cm, não podendo ser superior a 6cm e permitindo o retorno total do tórax após cada compressão;
- Após iniciar a compressão torácica, manter relação de compressões e ventilações de 30:2, respectivamente. A cada 2 minutos, realizar checagem do ritmo para determinar se a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) continua ou não, além de qual algoritmo de parada seguir;
- Aplicar 2 ventilações intercaladas com 30 compressões torácicas. Ventilações com duração de 1 segundo, capazes de elevar o tórax do paciente (volume corrente de aproximadamente 6 a 7mL/kg);
- Se socorrista sozinho e DEA prontamente disponível, este deve ser colocado imediatamente no paciente. Se o DEA não estiver disponível, o socorrista deve iniciar a RCP imediatamente;
- Se indicado pelo DEA (FV/TV sem pulso), o choque deve ser aplicado com carga máxima. Após o choque, deve ser aplicado novo ciclo de 2 minutos de RCP, seguido de verificação do ritmo e da presença de pulso (checar se o ritmo é organizado e capaz de gerar pulso).

Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS®) 2015 – FV/TV sem pulso

- Após o 1º choque, retorno rápido às manobras de RCP, começando pelas compressões torácicas. O acesso venoso periférico ou intraóssseo deve ser tentado o mais rápido possível para a administração de drogas;

Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS®) 2015 – FV/TV sem pulso

- A obtenção de via aérea definitiva, monitor cardíaco e acesso venoso deve ser feita o mais rápido possível, com o cuidado de não interromper as compressões torácicas; após a obtenção da via aérea definitiva, não é mais necessário o sincronismo entre as compressões torácicas e as ventilações, cuja frequência não deve ser de 10lpm;
- Após a obtenção do acesso venoso e da via aérea definitiva, são necessárias a checagem do tubo traqueal e a administração de vasopressor;
- O vasopressor de escolha é a adrenalina (1mg/dose), aplicada a cada 3 a 5 minutos. A vasopressina pode ser utilizada, mas não é mais recomendada;
- Após o 2º choque, devem ser feitos 2 minutos de RCP, e, caso se mantenha ritmo de FV/TV sem pulso, está indicada a administração de antiarritmico (amiodarona 300mg IV em bolus, podendo ser repetida na dose de 150mg), visto que nessa situação a FV é considerada refratária;
- A lidocaína é uma opção para o uso de amiodarona, mas é classe IIb de indicação, assim só deverá ser usada se não houver amiodarona disponível; o sulfato de magnésio pode ser usado na TV polimórfica ou quando há hipomagnesemia documentada;
- Quando ocorre reversão da arritmia, deve-se administrar uma dose de manutenção do último antiarritmico utilizado;
- Quando nenhum antiarritmico é administrado, pode-se usar uma dose de amiodarona 150mg IV;
- Pós-PCR: sempre evitar a hipertermia ($T > 36^{\circ}\text{C}$); manter a hipotermia entre 32 a 36°C nas primeiras 24 horas pós-evento.



2. PCR em FV/TV sem pulso

Medicações	Ataques	Manutenções
Amiodarona	300mg em <i>bolus</i> , 150mg adicional S/N	1mg/min por 6 horas; após, 0,5mg/min por 18 horas
Lidocaína (desuso)	1 a 1,5mg/kg	2 a 4mg/min
Magnésio	1 a 2g	1 a 2g/h



Figura 1 - Fibrilação ventricular

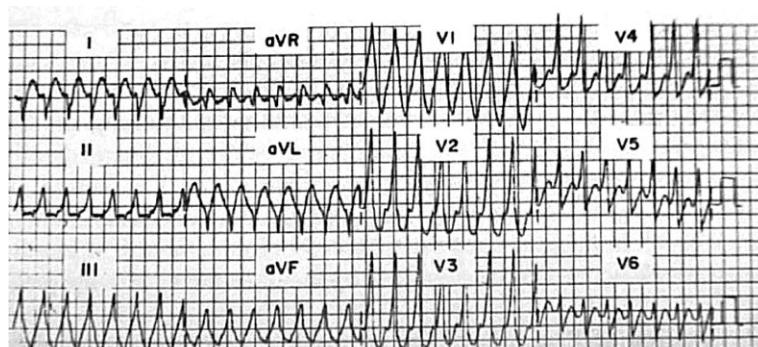


Figura 2 - Taquicardia ventricular



3. PCR em atividade elétrica sem pulso ou assistolia



Figura 3 - Atividade elétrica sem pulso

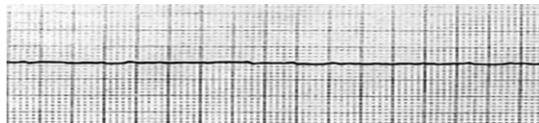


Figura 4 - Assistolia

- Suspeita de assistolia – confirmação: checar a conexão dos eletrodos e cabos do desfibrilador; aumentar o ganho do monitor cardíaco; checar o ritmo em 2 derivações diferentes;
- A obtenção da via aérea definitiva e do acesso venoso deve ser feita o mais rápido possível, com o cuidado de, sempre que possível, manter as compressões torácicas;
- Após a obtenção do acesso venoso e da via aérea definitiva, são necessárias a checagem do tubo traqueal e a administração de vasopressor;
- O vasopressor utilizado é a adrenalina (1mg/dose);
- A adrenalina deve ser administrada o mais precocemente possível e repetida a cada 3 minutos; a vasopressina não é mais utilizada;
- Atropina não é mais recomendada em atividade elétrica sem pulso e assistolia;
- Pós-PCR: sempre evitar a hipertermia ($T > 36^\circ\text{C}$); manter a hipotermia entre 32 e 36°C nas primeiras 24 horas pós-evento;
- Devem-se pesquisar causas e realizar tratamento específico.

Causas mais comuns de atividade elétrica sem pulso – 5 “Hs” e 5 “Ts”

Causas	Tratamentos
Hipovolemia	Volume
Hipóxia	Oxigênio/controle de vias aéreas
H+ (acidose)	Bicarbonato de sódio
Hipotermia	Reaquecimento
Hipocalémia/hipercalemia/hipocalcemia/hipomagnesemia	Potássio/bicarbonato de sódio/gluconato de cálcio/magnésio
Tamponamento cardíaco	Punção pericárdica
Tromboembolismo pulmonar	Tratamento de PCR; volume; trombólise (considerar)
Trombose coronariana (infarto agudo do miocárdio)	Tratamento de PCR; volume; angioplastia (sempre como medida pós-parada, porém controverso na PCR)
Tensão no tórax (pneumotórax)	Punção de alívio/drenagem torácica
Tóxicos	Antagonista específico (haloxona pode ser utilizada inclusive no extra-hospitalar)

4. Tratamento

Medicações	Doses iniciais	Doses máximas
Adrenalina	1mg de 3/3 a 5/5min	Indeterminada
Amiodarona	5mg/kg de peso (300mg)	7.5mg/kg de peso
Lidocaína (opção)	1 a 1.5mg/kg de peso	3mg/kg de peso
Bicarbonato a 8,4%	1mEq/kg de peso	Indeterminada
Sulfato de magnésio	1 a 2g	2g/h

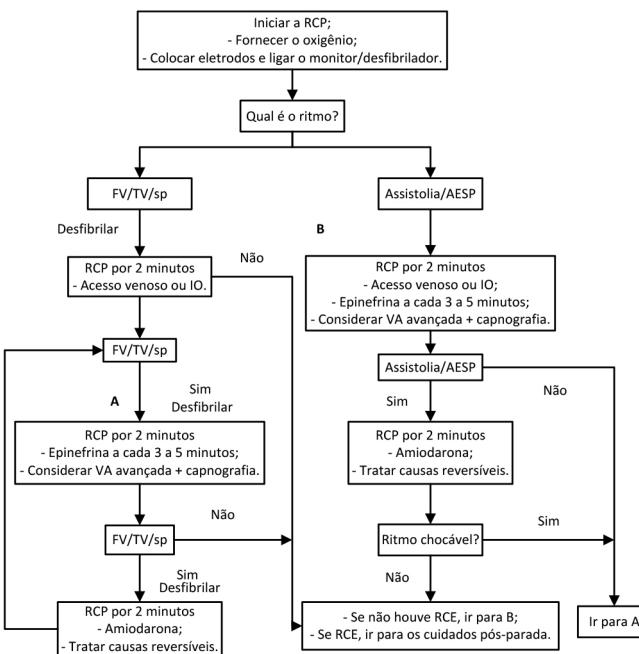


Figura 5 - Ressuscitação cardiorrespiratória

FV refratária a 2 choques	- Se FV refratária, administrar 300mg IV em <i>bolus</i> de amiodarona; - Alternar antiarrítmico com adrenalina.
Amiodarona só se ritmo chocável	- Na 2ª dose de amiodarona, fazer 150mg IV em <i>bolus</i> ; - Esta é a dose máxima de amiodarona na parada.
Choque máximo na parada	- Sempre administrar choque com energia máxima; - Se bifásico: 200J; e, se monofásico: 360J.

Figura 6 - Atendimento da fibrilação ventricular refratária

Ca-Ga-Da	- Se assistolia, lembrar de verificar protocolo de linha reta; - Checar cabos–ganho–derivações.
Se via aérea avançada, 1 ventilação a cada 6 segundos	- Quando acesso venoso disponível: adrenalina 1mg em <i>bolus</i> de 3 a 5 minutos; - Considerar via aérea avançada.
Monitorar qualidade da RCP	- Capnografia com forma de onda; - Tratar as causas reversíveis: 5H e 5T.

Figura 7 - Conduta em assistolia

Dicas

- RCP de qualidade:
 - Comprimir forte e rápido;
 - Comprimir entre 100 a 120 compressões/min;
 - Permitir o retorno total do tórax;
 - Em cada compressão, deprimir 5cm no tórax;
 - Evitar ventilação excessiva;
 - Alternar os socorristas a cada 2 minutos.

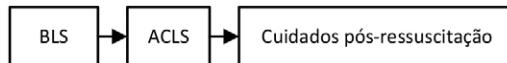


Figura 8 - Atendimento da parada cardiorrespiratória

Cuidados pós-PCR

- Evitar e corrigir imediatamente a hipotensão;
- Controlar a temperatura (32 a 36°C);
- Realizar ABC periódico;
- Manter glicemia controlada, com valores <180mg/dL;
- Assegurar e avaliar oxigenação e evitar hipoxemia e hipocapnia;
- Realizar monitorização contínua.

Fatores prognósticos avaliados após 72 horas da PCR

- Ausência de reflexo pupilar;
- Ausência de reflexo corneano;
- Ausência de reflexo de retirada do estímulo doloroso;
- Sem resposta motora.

14

Insuficiência cardíaca

1. Classificação**Classificação da New York Heart Association (NYHA) por nível de sintomas**

Classe I	Ausência de dispneia aos esforços habituais
Classe II	Dispneia aos esforços habituais
Classe III	Dispneia aos pequenos esforços
Classe IV	Dispneia ao repouso

Classificação funcional do Consenso Europeu

Estágio	Descrição	Fatores associados
A (pacientes de risco)	Pacientes com alto risco de desenvolver Insuficiência Cardíaca (IC) pela presença de condições clínicas associadas ao desenvolvimento dessa enfermidade. Não apresentam nenhuma alteração funcional ou estrutural do pericárdio, miocárdio ou valvas cardíacas e nunca apresentam sinais ou sintomas de IC.	Hipertensão sistêmica, coronariopatia, <i>diabetes mellitus</i> , histórico de cardiotoxicidade, tratamento por drogas ou abuso de álcool, histórico pessoal de febre reumática, histórico familiar de cardiomiopatia
B (disfunção ventricular assintomática)	Pacientes já desenvolveram cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC, mas nunca exibiram sinais ou sintomas de IC.	Hipertrofia ventricular esquerda ou fibrose, dilatação ventricular esquerda ou hipocontratilidade, valvulopatia ou infarto agudo do miocárdio
C (IC sintomática)	Pacientes apresentam sintomas prévios ou presentes de IC associados à cardiopatia estrutural subjacente.	Dispneia ou fadiga por disfunção ventricular esquerda sistólica, pacientes assintomáticos sob tratamento para prevenção da IC
D (IC refratária)	Pacientes apresentam cardiopatia estrutural e sintomas acentuados de IC em repouso, apesar da terapia clínica máxima, e requerem intervenções especializadas.	Pacientes hospitalizados por IC ou que não podem receber alta, pacientes hospitalizados à espera de transplantes, pacientes em casa sob tratamento de suporte IV ou sob circulação assistida, pacientes em unidade especial para manejo da IC

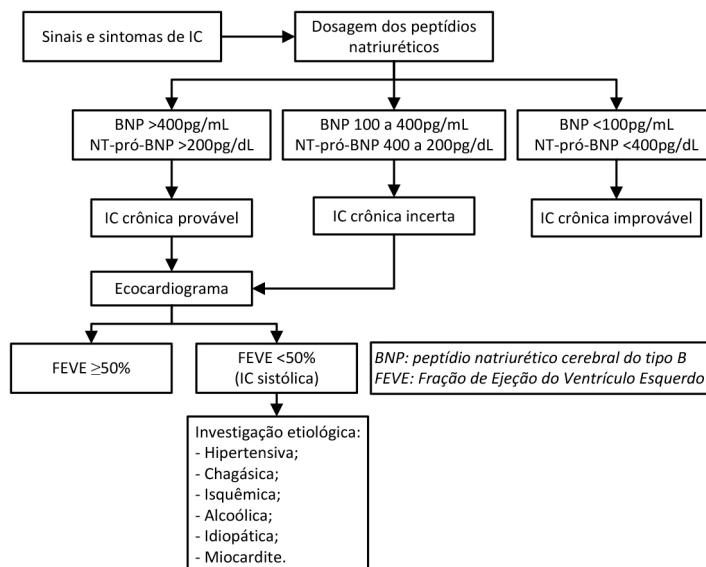


Figura 1 - Abordagem do paciente com insuficiência cardíaca

2. Etiologia

Doenças do miocárdio	
Doença cardíaca isquêmica	Uma das mais frequentes, tanto por um evento agudo (síndrome coronariana aguda) como prévio (antecedente de infarto agudo do miocárdio ou revascularização)
Hormonal	<i>Diabetes mellitus</i> , síndrome metabólica, doença tireoidiana, patologias relacionadas à gravidez e periparto, feocromocitoma, hipercortisolismo, Addison, acromegalia
Relacionada com infecções	Bactérias, vírus, espiroquetas, parasitas (Chagas), protozoários, fungos
Autoimune	Doença de Graves, lúpus, artrite reumatoide, miocardite autoimune
Infiltrativa	Sarcoidose, amiloidose, hemocromatose
Nutricional	Deficiência de tiamina, L-carnitina, selênio, fosfato, síndromes consumptivas, obesidade
Lesão tóxica	Álcool, esteroides anabolizantes, drogas (cocaina, anfetamina), quimioterápicos, radiação
Genéticas	Cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, fibrose endomiocárdica, cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica
Condições associadas a sobrecarga, valvas e/ou pericárdio	
Hipertensão arterial	Uma das mais frequentes, sobretudo em idosos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada
Valvas	Doença acometendo a mitral, a aórtica, a tricúspide ou a pulmonar
Pericárdio	Efusão pericárdica, pericardite constrictiva
Estados de alto débito	Anemia grave, sepse, tireotoxicose, gravidez, fistula atrioventricular, Paget
Excesso de volume	Falência renal, iatrogênica
Arritmias	
Taquiarritmias	Atrial ou ventricular
Bradiarritmias	Disfunções do nó sinusal e desordens da condução

Precipitantes de IC aguda	
Grupos de fatores	Precipitantes
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes coronarianas agudas; - Hipertensão arterial não controlada; - Taquiarritmias (por exemplo, fibrilação atrial, taquicardia ventricular); - Bradiarritmias; - Elevado drive simpático, cardiomiopatia relacionada ao estresse.

Precipitantes de IC aguda	
Grupos de fatores	Precipitantes
Pulmonares ou sistêmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Embolia pulmonar; - Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; - Infecções (pneumonia, endocardite, sepsis); - Evento agudo cerebrovascular; - Endócrino: descompensação do <i>diabetes mellitus</i>, hipo ou hipertireoidismo, gravidez, anormalidades periparto; - Lesão renal aguda.
Causas mecânicas agudas	<ul style="list-style-type: none"> - Complicação de síndrome coronariana aguda (regurgitação mitral aguda, ruptura de parede ventricular); - Disfunção de valva nativa ou prostética secundária a endocardite, trombose, ou dissecção aórtica.
Fatores relacionados ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão excessiva de sódio e líquidos; - Consumo de álcool e/ou uso de drogas ilícitas; - Não adesão ao tratamento farmacológico; - Uso recente de anti-inflamatórios, corticoides ou drogas com inotropismo negativo (diltiazem, verapamil, betabloqueadores, antiarrítmicos).

3. Tratamento

Manuseio não farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminação ou correção de fatores agravantes; - Aconselhamento sobre a doença (autocuidado); - Reabilitação e treinamento físico; - Vacinação para vírus da gripe (anualmente) e pneumococo (dose única e reforço após 65 anos); - Dieta hipossódica: com 3 a 4g de sal é o alvo; - Cessação do tabagismo; - Redução do consumo de álcool; - Restrição hídrica: pacientes com edema.
	<ul style="list-style-type: none"> - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs); - Diuréticos; - Betabloqueadores; - Antagonistas dos receptores de aldosterona; - Antagonistas dos receptores de angiotensina II; - Bloqueadores dos canais de cálcio; - Digitálicos; - Agentes vasodilatadores; - Inotrópicos; - Morfina; - Anticoagulantes; - Antiarrítmicos.
	<ul style="list-style-type: none"> - Revascularização miocárdica; - Marca-passo; - Desfibriladores implantáveis; - Cirurgia de correção da insuficiência mitral; - Ventriculectomia; - Cardiomieloplastia; - Transplante cardíaco.

Drogas	Indicações	Riscos
IECAs	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da mortalidade; - Tratamento da IC congestiva em qualquer estágio, independente da presença de sintomas; - Pacientes com infarto agudo do miocárdio e fração de ejeção <40%; - Opções: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tosse em até 10% dos pacientes; - Angioedema (raro, idiossincrásico); - Não usar se Cr >3,5mg/dL; - Hipercalemia em até 4% dos pacientes.
Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II (ARAs-II)	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas em substituição a intolerantes a IECA; mesmos benefícios e indicações; - Opções: valsartana, losartana. 	Hipercalemia e piora da função renal

Drogas	Indicações	Riscos
Betabloqueadores	<ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com IC estável com disfunção sistólica; Redução da mortalidade e risco de internação CF-NYHA II, III, IV; Opcões: carvedilol, metoprolol e bisoprolol. 	<ul style="list-style-type: none"> Ao iniciar essas medicações, pode ser necessário aumentar a dose de diuréticos e a restrição hídrica, pois os pacientes podem apresentar piora clínica; Efeitos adversos: broncoespasmo em asma/ doença pulmonar obstrutiva crônica, hipotensão, bradicardia ou distúrbios de condução atrioventricular.
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> Único grupo de medicações que controla efetivamente a retenção hídrica; Indicados a todo paciente com sinais de congestão; Sem impacto na mortalidade; Opcões: furosemida, bumetanida. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipocalêmia em altas doses; Hipocalcemia, hiperuricemias (mais raros); Monitorização da função renal em altas doses.
Digitálicos	<ul style="list-style-type: none"> Aliviam os sintomas e diminuem o número de internações; Não têm impacto na mortalidade; Classe funcional III ou IV; Pacientes com fibrilação atrial e IC congestiva; Opcão: digoxina. 	<ul style="list-style-type: none"> Intoxicação digitalítica (altas doses ou paciente com insuficiência renal); Sintomas: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, xantopsias, cefaleia, fraqueza, tonturas, bloqueios atrioventriculares, extrassístoles ventriculares, taquicardias juncionais, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado e até fibrilação ventricular.
Antagonistas de aldosterona	<ul style="list-style-type: none"> IC congestiva classe funcional da NYHA III ou IV; Diminuição da mortalidade; Uso sempre após associação de IECA, betabloqueador, diurético e digital (primeiramente otimizar essas medicações); Opcão: espironolactona. 	Piora da função renal e aumento de potássio (suspenção se K > 5,5)
Vasodilatadores	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com contraindicação ao uso de IECA ou ARA-II; Pacientes em uso de IECA + betabloqueador e com sintomas refratários; Diminuição da mortalidade, mas não de internações; Opcões: hidralazina + nitratos. 	Hipotensão severa, cefaleia
Antagonistas dos canais de cálcio	Não recomendados ao tratamento de IC sistólica	Depressão miocárdica e risco de bloqueio cardíaco
Antiarrítmicos	Prevenção de choques recorrentes em portadores de cardiodesfibrilador implantável, aos pacientes com taquicardia supraventricular ou ventricular sustentada	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão; Hipotireoidismo e tireotoxicose (amiodarona).
Antitrombóticos	Pacientes com estase venosa, dilatação cardíaca e restrição ao leito	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragias; Trombocitopenia (heparina).

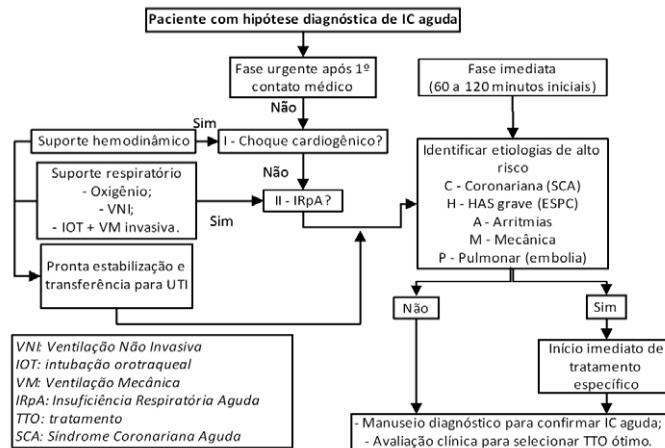


Figura 2 - Fases precoces do manuseio da insuficiência cardíaca aguda

Perfis	Terapêuticas propostas
Grupo 1 Sem congestão e boa perfusão periférica "Seco e quente"	Ajustar medicações por via oral para objetivos de redução da mortalidade e manutenção de estado volêmico estável.
Grupo 2 Congestão e boa perfusão periférica "Úmido e quente"	Introdução ou aumento das doses de diuréticos, assumindo-se que já estejam usando IECAs. Em casos mais complexos, associação de vasodilatadores parenterais (nitroglicerina). Inotrópicos geralmente não são necessários, podendo ser deletérios.
Grupo 3 Congestão e alteração da perfusão periférica "Úmido e frio"	Geralmente, é necessária a suspensão de IECAs e betabloqueadores, particularmente aos pacientes com hipotensão sintomática. Muitas vezes, vasodilatadores parenterais são suficientes, devido à elevada resistência vascular periférica presente em tais pacientes. Inotrópicos parenterais podem ser necessários por um curto período.
Grupo 4 Sem congestão e alteração da perfusão periférica "Seco e frio"	Este pequeno subgrupo pode apresentar-se com poucos sintomas, sendo possível o uso isolado de vasodilatadores ou associado a inotrópicos parenterais. Reposição volêmica pode ser necessária.

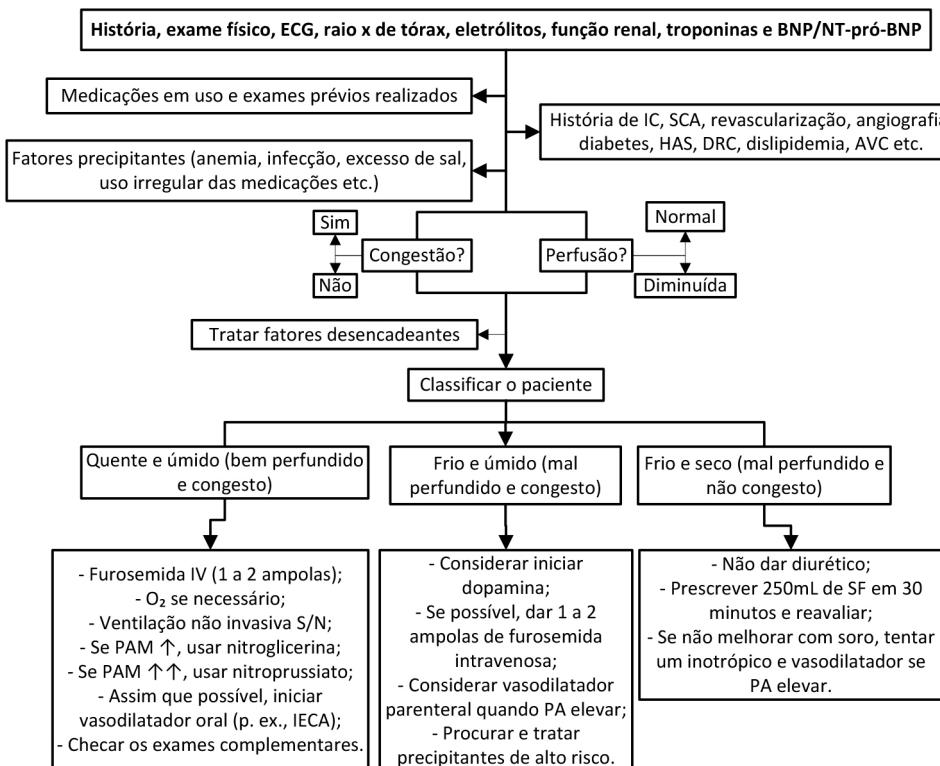


Figura 3 - Insuficiência cardíaca na sala de emergência

Indicações de transplante

- IC refratária na dependência de drogas inotrópicas;
- Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização;
- Arritmia ventricular refratária;
- Pacientes com VO_2 pico <10mL/kg/min;
- Classe funcional III/IV persistente.

15

Edema agudo pulmonar

1. Causas

- Isquemia cardíaca (infarto agudo do miocárdio);
- Insuficiência aórtica aguda;
- Insuficiência mitral aguda;
- Estenose mitral;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Hipertensão renovascular;
- Taquiarritmias/fibrilação atrial;
- Sepse;
- Anemia;
- Febre;
- Tireotoxicose;
- Neurogênica.

A causa mais comum de Edema Agudo Pulmonar (EAP) de origem cardiológica é a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, associada à etiologia isquêmica.

2. Quadro clínico

A dispneia é o principal sintoma, geralmente, de forma súbita e intensa. Pode ser acompanhada de tosse e secreção rósea, cianose de extremidades, ansiedade, sudorese, taquicardia e confusão mental.

Ao exame físico, encontram-se tiragem intercostal, taquidispneia e estertores pulmonares até o ápice, bilateralmente.

3. Abordagem

Sala de emergência	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigênio suplementar, monitorização e acesso venoso; - Colocar o paciente preferencialmente sentado.
Exames	Eletrocardiograma e marcadores de isquemia miocárdica na chegada e seriados. Caso esteja disponível, fazer uso de ventilação não invasiva. Se não houver melhora em até 2 horas, proceder à intubação orotraqueal.
Diuréticos de alça	Promovem vasodilatação venosa e eliminam o excesso de líquido.
Vasodilatadores	Podem ser nitroprussiato ou nitrroglicerina (se a principal hipótese for isquemia do miocárdio).
Morfina	É destinada para alívio da dispneia e da vasodilatação e para controle da resposta adrenérgica exacerbada.
CPAP	Usa-se pressão positiva contínua em vias aéreas (8 a 10cmH ₂ O).
Resposta terapêutica	Na maioria das vezes, há melhora rápida do EAP com as medidas iniciais; após essa melhora, devemos tratar a causa-base que levou ao EAP.

4. Diagnóstico

Sinais	Cardiogênicos	Não cardiogênicos
Área cardíaca	Normal ou aumentada	Normal
Distribuição vascular pulmonar no raio x de tórax	Balanceada ou invertida – céfalização de trauma vascular	Balanceada
Edema	Central	Periférico



Sinais	Cardiogênicos	Não cardiogênicos
Derrame pleural	Presente	Geralmente ausente
Linhos septais	Presentes	Geralmente ausentes
Broncograma aéreo	Geralmente ausente	Geralmente presente
Peptídio natriurético tipo B	Elevado	Pouco alterado

Atenção

Se EAP confirmado, investigar causas: enzimas cardíacas, controle da pressão arterial e ecocardiograma.

5. Tratamento

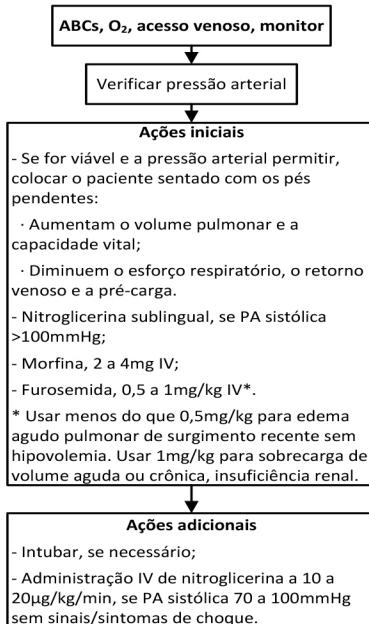


Figura 1 - Conduta

16 Valvulopatias

1. Estenose aórtica

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Angina; dispneia; síncope de esforço; - Sopro sistólico de ejeção com irradiação para as carótidas; - Pico de pulso carotídeo tardio e de amplitude reduzida; - Ecocardiograma: folhetos aórticos espessados e imóveis, gradiente transvalvar aumentado e área valvar diminuída.
	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneração senil; - Doença reumática; - Valva bicúspide congênita.

Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Clínico: paliativo. Podem-se usar digitais e diuréticos; inibidores da enzima conversora de angiotensina são contraindicados; - Cirúrgico: de escolha na estenose grave e sintomática. Pode ser plastia ou troca da valva.
-------------------	---

A principal causa de estenose aórtica em adultos é o processo aterosclerótico-degenerativo-calcificante;

- Ocorre em cerca de 10% da população idosa;
- O aparecimento de sintomas é um marcador de mau prognóstico;
- A gravidade da estenose é avaliada por meio da área valvar:
 - Leve: $>1,5\text{cm}^2$;
 - Moderada: 0,8 a $1,5\text{cm}^2$;
 - Grave: $<0,8\text{cm}^2$.

Características

- Pulso *parvus et tardus*;
- Sopro sistólico-ejetivo, crescendo-decrescendo em foco aórtico ("em diamante");
- Hipofonese da 2ª bulha;
- Efeito de Gallavardin.



2. Insuficiência aórtica

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação com insuficiência cardíaca ou angina; - Sopro diastólico aspirativo; - Pressões: sistólica elevada e diastólica reduzida, pulso cheio; - Dilatação ventricular esquerda e hipertrofia com função preservada.
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Doença reumática; doenças do colágeno; dissecção de aorta; - Hipertensão arterial sistêmica; degeneração senil.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Sempre tratar a causa-base; - O tratamento depende da causa-base, da função cardíaca e da presença ou não de sintomas. Insuficiência Aórtica (IA) leve ou moderada geralmente não demanda tratamento específico, enquanto a IA aguda por dissecção da aorta é uma emergência médica; - As indicações para cirurgia de urgência são as insuficiências cardíacas classes III e IV, embolização sistêmica, bactériemia persistente, endocardite por fungos ou formação de abscesso perivalvar; - Na IA severa associada aos seguintes fatores, deve ser indicada a troca valvar: <ul style="list-style-type: none"> · Sintomas; · Disfunção ventricular (fração de ejeção $<50\%$); · Dilatação ventricular importante; · Paciente submetido à revascularização miocárdica cirúrgica/cirurgia de aorta/troca de outras valvas.

Manifestações agudas

- Dissecção aguda da aorta;
- Endocardite infecciosa.

Características

- Pulso periférico "em martelo d'água";
- Pressão arterial divergente;
- Sinal de Musset (oscilação da cabeça);
- Pulso ungueal de Quincke;
- Sinal de Duroziez (duplo sopro à compressão da artéria femoral);
- Batimento arterial palpável em fúrcula.

A regurgitação valvar crônica leva a aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, com remodelamento ventricular à custa de hipertrofia concêntrica e excêntrica. Os mecanismos adaptativos mantêm o paciente assintomático. O aparecimento dos sintomas acontece na falência dos mecanismos adaptativos.



3. Estenose mitral

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, ortopneia e cansaço em fase mais tardia; - Sopro diastólico em ruclar; estalido de abertura, B1 hiperfonética; - Eletrocardiograma com aumento de átrio esquerdo ou Fibrilação Atrial (FA); hipertrofia ventricular direita em estágios mais tardios (hipertensão pulmonar); - Radiografia de tórax com sinais de aumento de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo normal; - Ecocardiograma: válvulas com restrição de mobilidade, área orificial valvar reduzida e gradiente transmitral elevado por meio do <i>Doppler</i>.
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Principal causa no Brasil: febre reumática; - Em países desenvolvidos: degeneração mixomatoso.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Clínico da febre reumática; - Cirúrgico: com plastia ou troca da valva.

<ul style="list-style-type: none"> - A estenose mitral é uma sequela valvar reumática (na maioria); - Acomete mais mulheres; - A FA é frequente, haja vista a dilatação atrial secundária e a congestão pulmonar; - A progressiva redução da área valvar entre átrio e ventrículo leva a sobrecarga de pressão atrial e posterior dilatação; - Estenose mitral: <ul style="list-style-type: none"> - Leve: área valvar >1,5cm²; - Moderada: 0,8 a 1,5cm²; - Grave: <0,8cm².



4. Insuficiência mitral

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Dispneia progressiva ou ortopneia; - Sopro holosistólico apical; - Refluxo valvar mitral do ventrículo para o átrio ao ecocardiograma.
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Febre reumática; - Degeneração mixomatoso; - Endocardite infecciosa; - Ruptura da cordoalha tendínea pós-infarto agudo do miocárdio ou trauma; - Insuficiência coronariana; - Cardiopatia dilatada ou hipertrófica; - Dilatação atrial esquerda.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Clínico: vasodilatadores, inotrópicos e anticoagulação oral aos pacientes que desenvolvem FA; - Cirúrgico: indicado aos que apresentam dispneia importante, fração de ejeção <60%, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo >40mm, volume diastólico final >50mL/m², FA ou pressão de artéria pulmonar >50mmHg.

Manifestações agudas

- Congestão pulmonar exacerbada súbita;
- Dispneia acentuada;
- Falência do ventrículo esquerdo.

Manifestações crônicas

- Hipertensão pulmonar;
- Dispneia progressiva;
- Edema periférico;
- Arritmias;
- Dor torácica;
- Crises de pânico.

O paciente evolui assintomático por anos, e ocorre dilatação atrial, haja vista a sobrecarga de volume.

Prolapso de valva mitral

- Protrusão do folheto da valva mitral durante a sístole ventricular;
- Acometimento maior entre mulheres mais jovens;
- Sinais e sintomas: dor precordial atípica, palpitações, fadiga, progressão para insuficiência mitral e arritmias;
- Auscultação cardíaca: *click* mesosistólico no foco mitral;
- O exame de ecocardiograma evidencia a protrusão e avalia o grau de insuficiência mitral;
- Tratamento: betabloqueador nas arritmias sintomáticas; ácido acetilsalicílico a pacientes com história de ataque isquêmico transitório prévio, anticoagulantes em cardioembólicos e profilaxia de endocardite infecciosa.



17

Miocardites

1. Introdução

A miocardite é uma inflamação da parede muscular (miocárdio) das câmaras cardíacas ventriculares. Essa doença é potencialmente grave e, muitas vezes, fatal (fulminante).

As miocardites podem ter inúmeras causas – vírus, bactérias, medicamentos, doenças autoimunes etc. – e ser reversíveis ou evoluir para um quadro de miocardiopatia dilatada. Geralmente, manifestam-se com sintomas de insuficiência cardíaca de início súbito.

Principais agentes etiológicos

Causas infecciosas

Vírus	Meningococo
Vírus coxsackie	<i>Haemophilus</i>
Echovírus	Pneumococo
Epstein-Barr	Cólera
Citomegalovírus	<i>Chlamydia</i>
Adenovírus	<i>Mycoplasma</i>
HIV	Espiroquetas
Hepatites B e C	Sífilis
Rubéola	Leptospirose
Varicela	Toxoplasmose
Caxumba	Fungos
Vacinas (varíola)	<i>Candida</i>
Varíola	Histoplasmose
Parvovírus	Esporotricose
Influenzas A e B	Coccidioidomicose
Herpes-vírus	Aspergilose
Arbovírus	Blastomicose
Dengue	Criptococose
Bactérias	Actinomicose
Difteria	Mucormicose
Tuberculose	<i>Nocardia</i>
<i>Salmonella</i>	Estrongiloidíase

Principais agentes etiológicos	
Causas infecciosas	
<i>Staphylococcus</i>	Protozoários
Gonococo	Doença de Chagas
<i>Clostridium</i>	Toxoplasmose
<i>Streptococcus</i>	Malária
<i>Legionella</i>	Leishmaniose
Causas não infecciosas	
- Toxinas cardíacas;	
- Catecolaminas;	
- Antraciclina;	
- Ciclofosfamida;	
- Cocaína;	
- Metais pesados (cobre, chumbo, ferro);	
- Álcool;	
- Arsênico;	
- Monóxido de carbono;	
- Reações de hipersensibilidade;	
- Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas);	
- Diuréticos (tiazídicos);	
- Dobutamina;	
- Lítio;	
- Toxoide tetânico;	
- Clozapina;	
- Metildopa;	
- Picadas de insetos (abelha, vespa, aranha, escorpião);	
- Picadas de cobra;	
- Doenças sistêmicas;	
- Sarcoidose;	
- Doença celíaca;	
- Doença de Kawasaki;	
- Hipereosinofilia;	
- Granulomatose de Wegener;	
- Tireotoxicose;	
- Doenças inflamatórias intestinais;	
- Radiação.	

2. Fisiopatologia

A descrição a seguir é da fisiopatologia da miocardite secundária à agressão viral, dividida em 3 fases distintas e bem definidas de agressão e resposta inflamatória: aguda, subaguda e crônica.

A - Fase aguda (do 1º ao 4º dia)

Caracteriza-se pela alta viremia com infecção viral miocárdica. Há a invasão dos miócitos pelo vírus, com agressão direta deste, e a ativação de um sistema de defesa local, mediado principalmente pelos linfócitos teciduais locais (células T *natural killers* e macrófagos), que liberam mediadores e citocinas pró-inflamatórias (como perforina, interleucina 1, interleucina 2, gammainterferona e fator de necrose tumoral alfa), a fim de destruir o vírus, mas que acabam lesando também o miócito, causando necrose local. Essa fase tem pico de atividade entre o 4º e o 7º dias.

B - Fase subaguda (do 4º ao 14º dia)

Nessa fase, há o desenvolvimento da resposta imunológica celular. Com a exposição dos aminoácidos virais na superfície da membrana citoplasmática dos miócitos, ocorre o desenvolvimento de receptores de histocompatibilidade, os quais estimulam a resposta inflamatória mediada pelo linfócito T, a qual promove a agressão do miócito. A resposta imunológica humorar também tem importante papel na lesão e disfunção miocárdica, na medida em que cadeias pesadas de miosina no sangue (advindas da lise de miócitos) são reconhecidas por linfócitos T CD4+, que estimulam a síntese de IgG antimiosina pelos linfócitos B e uma maior presença citotóxica de linfócitos T CD8+. Dessa forma, ocorrem redução dos betarreceptores adrenérgicos, disfunção dos canais de cálcio e desacoplamento da ativação da proteína G estimuladora, levando à disfunção contrátil do miocárdio. Ocorrem também miocitólise e apoptose celular com formação de diversos graus de necrose. É nessa fase que ocorre maior dano ao músculo cardíaco.

C - Fase crônica (do 15º ao 90º dia)

Normalmente, é a fase em que o paciente procura o atendimento médico, referindo história prévia de quadro infecioso há 2 ou 3 meses. Essa fase pode apresentar 3 modelos diferentes de evolução:

- Progressão da agressão, em decorrência de uma resposta imune humoral mediada pela permanência do RNA viral em diversos sítios do organismo (como no miocárdio, cadeia ganglionar, baço) ou por reinfeção, que induz à ativação de complexos de histocompatibilidade com agressão permanente dos miócitos, levando à formação de cardiomiopatia dilatada com disfunção progressiva;
- Desenvolvimento de uma resposta reparadora, com a proliferação de colágeno e fibrose, manifestando-se com remodelamento ventricular e cardiomiopatia dilatada estável;
- Regressão total do processo inflamatório, com recuperação da função ventricular ou apenas uma disfunção ventricular leve.

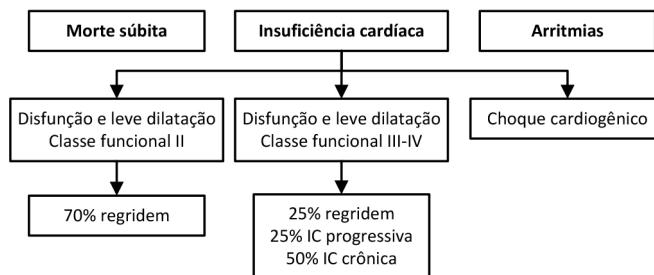


Figura 1 - Manifestações clínicas

Os exames laboratoriais são inespecíficos e não diagnósticos, apenas indicando a presença de atividade inflamatória ou de agressão miocárdica (com diagnóstico definitivo só pela análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica). Em 60%, encontra-se aumento dos marcadores de inflamação como velocidade de hemossedimentação (VHS) ou Proteína C Reativa (PCR). A não elevação dos marcadores inflamatórios ou de elevação enzimática não exclui o diagnóstico. Outros exames poderiam contribuir no diagnóstico etiológico da miocardite, como pesquisa de IgM (ELISA ou imunocromatografia) e reação em cadeia da polimerase (PCR) para diversos vírus, como coxsackie, citomegalovírus e hepatite C, ou pesquisa de doenças do colágeno e reumáticas.

3. Diagnóstico

- 1 - Insuficiência cardíaca congestiva nova com história de síndrome vírica antecedente.
- 2 - Marcadores cardíacos alterados.
- 3 - Eletrocardiograma: taquicardia sinusal, alterações não específicas de ST, arritmias atriais ou ventriculares ou alterações de condução.
- 4 - Ecocardiograma: aumento de câmaras, discinesias de paredes ventriculares, deficiência sistólica ou diastólica ou trombo mural.
- 5 - Biópsia de endomiocárdio: infiltrado inflamatório associado a dano de miócitos.

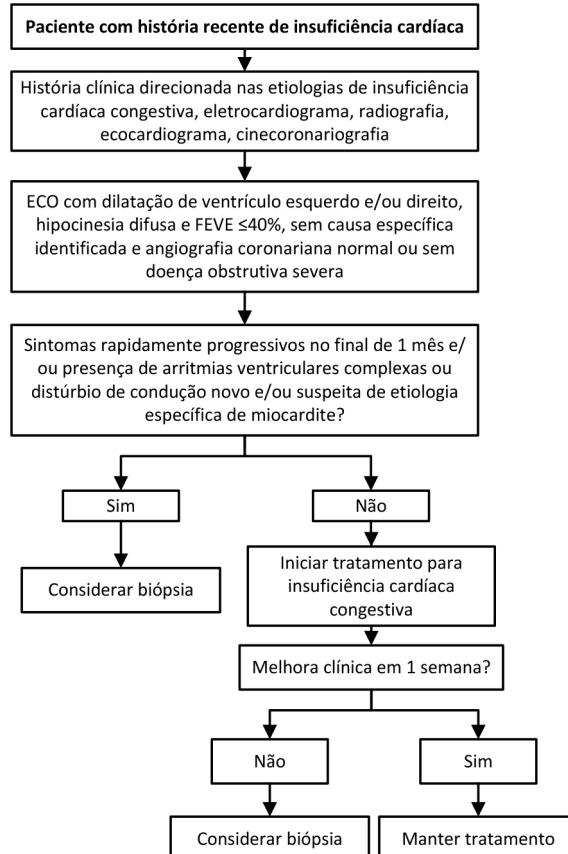


Figura 2 - Investigação

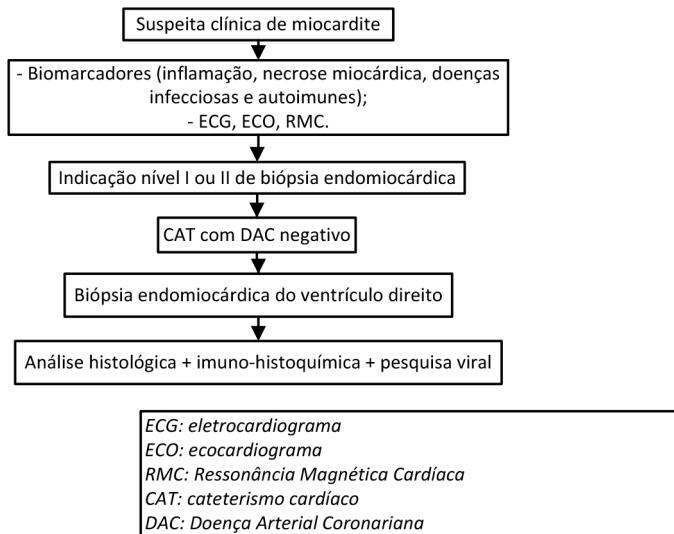


Figura 3 - Avaliação diagnóstica da miocardite

Fonte: 1ª Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites – Sociedade Brasileira de Pediatria

4. Tratamento

O tratamento clínico deve seguir as recomendações das diretrizes para tratamento de disfunção ventricular sistólica e deve incluir:

- Inibidores da enzima conversora;
- Betabloqueador;
- Antagonista da aldosterona;
- Anticoagulante oral (miocardite associada a fibrilação atrial paroxística ou permanente, trombos intracavitários ou fenômenos tromboembólicos prévios).

Uma minoria de pacientes com miocardite fulminante requer um nível de suporte hemodinâmico intensivo e intervenção farmacológica agressiva, incluindo vasopressores e inotrópicos positivos, em razão da severa disfunção do ventrículo esquerdo.

Pacientes com diagnóstico de miocardite devem permanecer em repouso e evitar a prática de exercícios físicos.

Na miocardite aguda, a terapia antiarrítmica também é aconselhável, uma vez que tais arritmias geralmente desaparecem após a fase aguda da doença. Pacientes com arritmias ventriculares complexas sintomáticas e/ou recorrentes devem ser tratados com amiodarona. Marca-passo provisório pode ser necessário àqueles com bradi-cardia sintomática ou bloqueios atrioventriculares avançados.

O uso da terapia imunossupressora ainda é muito controverso. Os dados atuais sugerem que a imunossupressão não deve ser indicada de rotina no tratamento da miocardite, porém parece que, nos pacientes em que se detectam autoanticorpos cardíacos no sangue e não se encontra genoma viral no miocárdio, a terapia imunossupressora poderia trazer algum benefício, necessitando, assim, de ensaios clínicos maiores para avaliar esse uso. A imunoglobulina intravenosa (IG) possui efeito antiviral e imunomodulador, todavia não existem dados suficientes para recomendação de rotina dessa terapia a pacientes com miocardite aguda.

- | |
|---|
| 1 - Hospitalização para tratamento. |
| 2 - Sintomas de insuficiência cardíaca congestiva: utilizar medicações-padrão, como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina etc. Pode ser necessário manter medicações em longo prazo. |
| 3 - Presença de arritmias: seguir condutas normais para tratamento conforme a arritmia diagnosticada. |
| 4 - Embolização: introduzir anticoagulação. |
| 5 - Causa-base: sempre que possível, realizar tratamento da causa-base. |
| 6 - Prognóstico: a maioria dos pacientes com miocardite tem doença autolimitada. Pode haver recuperação espontânea em qualquer ponto durante a evolução da doença e estabilização do grau de disfunção ventricular, ou progressão para a cardiomiopatia dilatada. Uma pequena porcentagem tem morte súbita. |

5. Indicações de biópsia endomiocárdica

Indicações, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia	Recomendações	Níveis de evidência
Insuficiência Cardíaca (IC) de início recente (<2 semanas), sem causa definida, não respondente ao tratamento usual e com deterioração hemodinâmica	I	B
IC de início recente (2 semanas a 3 meses), sem causa definida e associada a arritmias ventriculares ou bloqueios atrioventriculares de 2º ou 3º graus	I	B
IC com início (>3 meses e <12 meses), sem causa definida e sem resposta à terapia-padrão otimizada	IIa	C
IC decorrente de cardiomiopatia dilatada de qualquer duração, com suspeita de reação alérgica e/ou eosinofilia	IIa	C
Arritmias ventriculares sem causa definida	IIb	C

Se a pesquisa genética viral for negativa e a análise anatomo-patológica mostrar inflamação, imunossupressão:

- Se a pesquisa genética viral for positiva e a análise anatomo-patológica mostrar inflamação, imunoglobulina.

18

Doenças do pericárdio

1. Introdução

Pericardite é um processo inflamatório do pericárdio que tem múltiplas causas e se apresenta tanto como doença primária quanto como secundária. Geralmente benigna e autolimitada, a pericardite pode cursar com derrame ou constrição pericárdica, o que aumenta sua morbidez.

Causas

- Viral (*coxsackie*, herpes, enterovírus, citomegalovírus, HIV, vírus Epstein-Barr, varicela, rubéola, *influenza* etc.);
- Bacteriana (pneumococo, meningococo, *Haemophilus*, *Chlamydia*, micobactérias, micoplasma, leptospira etc.);
- Fúngica (*Candida*, *Histoplasma*);
- Parasitária (*Toxoplasma*, *Entamoeba histolytica* etc.)

Doenças do sistema autoimune

Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, febre reumática, esclerodermia, espondilite anquilosante, esclerose sistêmica, dermatomiosite, periartrite nodosa, polimiosite, poliartrite nodosa, púrpura trombocitopênica, síndrome pós-cardiotomia e pós-infarto do miocárdio, dentre outras

Doenças de órgãos adjacentes

Miocardites, infarto do miocárdio, dissecção aórtica, infarto pulmonar, pneumonia, empiema, doenças do esôfago, hidro-pericárdio na insuficiência cardíaca, síndromes paraneoplásicas

Doenças metabólicas

Insuficiência renal (uremia), diálise, mixedema, doença de Addison, cetoacidose diabética

Doenças neoplásicas

- Primárias: mesotelioma, sarcoma, fibroma, lipoma e outros;
- Secundárias: neoplasias de pulmão, mama, estômago e cólon, leucemia e linfoma, melanoma, sarcoma etc.

Trauma

- Direito: ferimento penetrante de tórax, perfuração de esôfago, corpo estranho;
- Indireto: trauma torácico não penetrante, irradiação mediastinal.

Outras situações ou síndromes

Síndromes de injúria pericárdica e miocárdica, doença inflamatória de Bowel, síndrome de Loeffler, síndrome de Stevens-Johnson, aortite de células gigantes, síndrome eosinofílica, pancreatite aguda, gravidez etc.

Idiopática

2. Pericardite aguda

As pericardites são classificadas de acordo com a evolução e forma de apresentação clínica:

Critérios diagnósticos

Ao menos 2 destes achados associados ou não a derrame pericárdico

- Dor torácica central agravada por tosse, decúbito ou inspiração;
- Atrito pericárdico;
- Derrame pericárdico;
- Alterações sugestivas no eletrocardiograma (ECG).

Alterações no ECG

Estágio 1	Inicia-se a dor supra-ST com concavidade para cima em todas as derivações (exceto em aVR e V1). As ondas T são positivas nas derivações em que há supra-ST e infradesnivelamento de PR.
Estágio 2	Ocorre alguns dias depois e caracteriza-se por retorno do ST à linha de base e achatamento da onda T.
Estágio 3	Ocorre inversão da onda T, mas sem aparecimento da onda Q.
Estágio 4	Ocorre semanas ou meses depois, com reversão das ondas T ao normal. Naqueles com inflamação pericárdica crônica (tuberculose, uremia, neoplasia), podem persistir as alterações da onda T.

O atrito pericárdico é um achado patognomônico da pericardite aguda. A dor torácica é retroesternal, pode ser opressiva, piora com a posição supina e melhora quando se senta ou se inclina para frente, além de durar de horas a dias e não ter relação com esforço físico. Febre e taquicardia também são comuns.

Quanto ao diagnóstico, o ecocardiograma é um método diagnóstico sensível e preciso na detecção e na quantificação do derrame pericárdico. O tratamento se realiza com anti-inflamatórios não esteroides por um período de 5 a 7 dias.

Critérios de gravidade (que indicam internação)

- Início subagudo;
- Febre e leucocitose;
- Evidência de tamponamento;
- Derrame pericárdico >2cm que não diminui após tratamento com anti-inflamatório não hormonal;
- Imunodepressão;
- Uso de anticoagulantes orais;
- Trauma agudo;
- Falência de resposta após 7 dias de anti-inflamatório não hormonal.

3. Tamponamento cardíaco

Definição	Ocorre quando o aumento da pressão intrapericárdica determina o impedimento do enchimento das câmaras cardíacas, levando à queda do débito cardíaco.
Critérios diagnósticos	1 - Pressão venosa jugular aumentada com onda Y diminuída. 2 - Pulso paradoxal. 3 - Ecocardiograma mostrando colabamento atrial e ventricular. 4 - Pressões diastólicas iguais em todas as 4 câmaras cardíacas.

4. Pericardite constritiva

Frequentemente se associa a paciente sintomático com dispneia de esforço e/ou fadiga associada a disfunção diastólica e presença de ascite desproporcional ao edema de membros inferiores.

Critérios diagnósticos

- 1 - Pressão venosa jugular com onda X acentuada.
- 2 - Depressão de Y notadamente elevada.
- 3 - Sinal de Kussmaul.
- 4 - Batimento pericárdico.
- 5 - Espessamento pericárdico em exame de imagem.

5. Tratamento

Pericardite	- Casos idiopáticos: anti-inflamatório não hormonal – alivia sintomas em 24 horas; - Aspirina® ou ibuprofeno por 3 a 4 semanas; - Uso de colchicina: por até 3 meses; - Benefício ao reduzir significativamente a chance de recorrência do quadro; - Casos refratários ou doença autoimune: corticoides podem ser iniciados em altas doses (prednisona 60mg/d) por 1 ou 2 semanas, e a dose deve ser diminuída quando há redução dos sintomas.
Derrame pericárdico	- Pequeno/incidental: sem conduta específica; - Tratamento da causa-base; - Procedimentos terapêuticos: punção, pericardiotomia etc.; - Procedimentos indicados em casos de grande volume e com sinais de tamponamento.
Tamponamento cardíaco	- Principal terapia: drenagem do líquido; - Esvaziamento de 100 a 200mL: já causa melhora; - Técnica: pericardiocentese percutânea ou subxifoide; - Complicações: a mais grave e comum é a perfuração cardíaca, tipicamente do ventrículo direito; - Diminuição dos riscos: ecocardiograma – pelo menos 1cm de espaço ecolivre na região anterior ao coração deve estar presente antes da pericardiocentese percutânea; elevação do tronco do paciente; - Cateter pericárdico: deixado na maioria dos casos, a fim de evitar novas punções. A repetição do derrame pericárdico pode requerer a remoção cirúrgica do pericárdio ou a criação de uma abertura entre este e a pleura esquerda (janela pericárdica ou pericardiotomia).



Pericardite constrictiva	<ul style="list-style-type: none"> - Pericárdio fibrótico que restringe o enchimento diastólico; - Critérios diagnósticos: <ul style="list-style-type: none"> · Pressão venosa jugular com onda X acentuada e depressão de onda Y elevada; · Sinal de Kussmaul*; · Batimento pericárdico; · Espessamento pericárdico em exame de imagem.
Tuberculose	Principal etiologia nos países subdesenvolvidos
Estase jugular com sinal de Kussmaul	Aumento da pressão venosa central durante a inspiração, de evolução lenta e progressiva, culminando com insuficiência cardíaca, e cujo tratamento clínico não modifica a história natural
Pericardite cirúrgica	Único tratamento definitivo, que deve ser realizado antes do surgimento de calcificações

* Sinal de Kussmaul: patognomônico e caracterizado por efeito da respiração no ciclo cardíaco – na inspiração, a pressão intratorácica diminui.

6. Pericardites específicas

A - Viral ou idiopática

<ul style="list-style-type: none"> - Causada mais frequentemente por enterovírus (<i>coxsackie B</i>, <i>coxsackie A</i>, <i>echovírus</i>) e HIV; - Autolimitada, com duração de 3 semanas; - Possíveis mialgia e artralgia; - Diagnóstico sorológico sugestivo com aumento de 4 vezes os níveis de IgG; - Tratamento clínico: anti-inflamatórios ou pericardiocentese se comprometimento hemodinâmico.

B - Tuberculosa

<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas iniciais inespecíficos, como febre, sudorese, dispneia, perda de peso; - 50% dos casos com evolução para pericardite constrictiva; - Diagnóstico: biópsia pericárdica; cultura do líquido pericárdico; - Tratamento: esquema tríplice (isoniazida + rifampicina + pirazinamida) + corticoides por 9 meses.
--

C - Síndrome pós-pericardiotomia

<ul style="list-style-type: none"> - Processo inflamatório tardio: de 2 a 3 semanas após o evento, com sintomas como febre e mal-estar geral; - Geralmente, com atrito pericárdico; - Líquido pericárdico seroso; - Tratamento: anti-inflamatório e corticoides.
--

D - Bacteriana

<ul style="list-style-type: none"> - Pós-cirurgia torácica ou como foco infeccioso por continuidade; - Extensão direta de pneumonia ou empiema; - Comumente, aumento da área cardíaca e desvio à esquerda; - Tratamento: drenagem pericárdica.
--

E - Síndrome da imunodeficiência adquirida

<ul style="list-style-type: none"> - Derrame asséptico limitado; - Derrame pericárdico sintomático causado por agentes oportunistas e neoplasias; - Agente mais comum: <i>Mycobacterium sp.</i>
--

64

II	0.5	I	0.2
III	0.2	AVL	0.0
AVF	0.3	V5	-0.5

50

13

65

20

26

13

PA2

10

0

11

CVP 3
350
-99

100

10⁵

19

Via aérea

1. Dispositivos

Dispositivos de ventilação

Máscaras

- Máscara + válvula unidirecional;
- Atinge volume corrente maior e mais efetivo do que o AMBU®.

Dispositivo bolsa-válvula

- Bolsa auto-inflável + válvula unidirecional;
- Maioria com volume de 1.600mL;
- Reservatório de O₂ permite altas frações de O₂;
- Válvula de pico de pressão + válvula antitrava (permite fluxo de O₂ de 30L/min).

Bolsa-valva-máscara (AMBU®)

- FiO₂ de 100% quando utilizado o reservatório de O₂;
- Usada para procedimentos rápidos ou pré-oxigenação para via aérea avançada.

Outros dispositivos

- Cânula nasal (FiO₂ máxima de 44%);
- Máscara de Venturi (FiO₂ entre 24 e 50%);
- Máscara facial (FiO₂ máxima de 60%);
- Máscara facial com reservatório de O₂ (FiO₂ máxima de 90 a 100%);
- Cânula nasal de alto fluxo: 50 a 60L/min, com 37°C e até 100% de umidade.

Dispositivos de via aérea

Cânula orofaríngea (Guedel)

- Objetiva manter a língua afastada da parede posterior da faringe;
- Utilizada por pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou sedados, devido a potencial desencadeamento do reflexo do vômito.

Cânula nasofaríngea

- Usada em pacientes com trismo, reflexo nauseoso exacerbado ou trauma maxilofacial;
- Cuidados na suspeita de fratura da base do crânio.

Tubo traqueoesofágico (Combitube®)

- Duplo lúmen e 2 balonetes (proximal e distal);
- Vantagem: introdução "às cegas".

Máscara laríngea

- Dispositivo supraglótico para ventilação pulmonar;
- Útil no caso de intubação por curtos períodos de tempo;
- Vantagem: rápido controle da via aérea, dispensando o laringoscópio; introdução "às cegas".

Fast track

- Mais rígido que a máscara laríngea;
- Permite passagem do tubo traqueal;
- Pode ser retirada pós-intubação.

Laringoscopia com fibra óptica

- Excelente visualização da via aérea;
- Técnica menos traumática;
- Evita intubação esofágica ou endobrônquica não reconhecida/confirma a posição do tubo traqueal;
- Possibilidade de aplicar anestesia tópica, aspirar secreções e insuflar oxigênio durante a intubação;
- Conexão a sistema de vídeo para ensino;
- Melhor sucesso na intubação difícil;
- Evitar em casos com quantidade excessiva de sangue e secreções nas vias aéreas superiores (visão comprometida → menor chance de sucesso do procedimento), assim como em casos de inadequada oxigenação por balão e máscara que não permite a intubação com o fibroscópio pelo maior tempo requerido.

Intubação orotraqueal (IOT)

- Técnica mais eficaz para proteção e controle das vias aéreas;
- Permite uso de valores altos de FiO₂;
- Permite administração de drogas (vasopressina, atropina, norepinefrina, epinefrina, lidocaína).

Observação: ineficaz em caso de queimadura ou obstrução de vias aéreas superiores: nesse caso, considerar traqueostomia.

Analgesia e sedação na IOT

Fentanila (analgésico)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: ação analgésica de 60 a 100 vezes mais potente do que a morfina; não induz a broncoespasmo (comparado com a morfina), opioide de escolha para pacientes com instabilidade hemodinâmica; antídoto: naloxona; - Riscos: rigidez muscular, hipotensão, bradicardia, depressão respiratória.
Remifentanila (analgésico)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: início rápido de ação (ao redor de 2 minutos); - Riscos: rigidez muscular, hipotensão, bradicardia, náuseas, vômitos.
Etomidato (sedativo)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: não causa instabilidade hemodinâmica; meia-vida curta (cerca de 3 a 5 minutos); - Riscos: mioclonias, náuseas, uso prolongado associado ao desenvolvimento de insuficiência suprarrenal.
Propofol (anestésico e sedativo)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: diminui a resistência de toda a via aérea; rápido início de ação (40 segundos), que cessa após 10 minutos da interrupção da infusão, se o uso não for prolongado; efeito anticonvulsivante; - Riscos: hipotensão, hipertrigliceridemia.
Midazolam (sedativo e hipnótico)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: amnésia, efeito anticonvulsivante; antídoto: flumazenil; - Riscos: hipotensão, depressão miocárdica e respiratória.
Cetamina (sedativo e analgésico)	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: sedação e analgesia leves, amnésia, estabilidade hemodinâmica, promoção da broncodilatação; frequentemente utilizado em queimados para facilitar a redução dos opióides; - Riscos: não usar em insuficiência coronariana, dissecção de aorta, convulsões e hipertensão intracraniana; eventualmente, promoção do aumento das secreções nas vias aéreas.

Bloqueio neuromuscular na IOT

Succinilcolina	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: aumenta o sucesso da IOT e tem rápida duração; início de ação rápido (30 a 60 segundos); - Riscos: hipercalemia em miopatia, rhabdomiólise, grande queimado, lesão medular, acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica (tempo de recuperação prolongado – 5 a 10 minutos).
Atracúrio	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: duração da ação intermediária (25 a 60 minutos); não necessita de ajustes de doses na presença de insuficiência renal ou hepática; não existe dose específica, devendo ser usado de acordo com a resposta neurológica; - Riscos: hipotensão pela liberação de histamina e bloqueio do gânglio simpático.
Cisatracúrio	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: potência cerca de 3 vezes maior do que o atracúrio; início de ação de cerca de 2 minutos; uso especialmente nas contraindicações à succinilcolina; mínimos efeitos cardiovasculares; ausência de liberação de histamina (uma das melhores opções para pacientes asmáticos) e possibilidade de utilização em pacientes com disfunção hepática e renal; pode ser utilizado em pacientes com SDRA em bolus ou em infusão contínua (por curto período); - Risco: pode, raramente, resultar em rubor ou rash cutâneo, bradicardia, hipotensão e broncoespasmo.
Pancurônio	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagem: rápido início de ação (em torno de 2 minutos); - Risco: pode induzir taquicardia, hipertensão e aumento do débito cardíaco pelo seu efeito vagolítico e simpatomimético; duração prolongada (90 a 100 minutos – reversão com neostigmina).
Vecurônio	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: início de ação rápido (entre 1 e 1,5 minuto); duração de ação entre 25 e 60 minutos; - Risco: liberação de histamina (risco de reações alérgicas) e efeitos deletérios cardiovasculares.
Rocurônio	<ul style="list-style-type: none"> - Vantagens: rápido início de ação (em torno de 2 minutos), uso especialmente nas contraindicações à succinilcolina; menor ocorrência de efeitos cardiovasculares, como hipertensão e taquicardia, em relação ao pancurônio; - Risco: duração prolongada (15 a 60 minutos – reversão com neostigmina).

2. Via aérea difícil

- É a via aérea não obtida após 3 tentativas de IOT (por profissional habilitado, com mais de 2 anos de experiência) ou duração >10 minutos para o correto posicionamento do tubo endotraqueal;
- Nesse caso, o profissional mais experiente deve executar as tentativas de IOT;
- Devem ser consideradas alternativas para a obtenção de via aérea: laringoscopia direta com outras lâminas, intubação nasal ou oral, uso de fio-guia, fibroscopia, intubação retrógrada ou cricotireostomia por punção;

- Fatores preditores de IOT difícil: distância tireoide–mento <6cm, distância interincisivos <3cm, comprimento do pescoço curto, largura do pescoço grossa, limitação da extensão da cabeça ou flexão do pescoço, macroglossia, Mallampati III e IV, obesidade, trauma de face (fratura de mandíbula), uso de colar cervical, artrite reumatoide, gestação, tumores de cabeça e pescoço, presença de corpo estranho e treinamento inadequado.

20

Insuficiência respiratória

1. Classificação

Definição	Em um paciente respirando ar ambiente, definimos gasometricamente insuficiência respiratória aguda quando $\text{paO}_2 < 60\text{mmHg}$ (ou $\text{SpO}_2 < 90\%$), associada ou não a $\text{paCO}_2 > 50\text{mmHg}$ (exceto para pacientes retentores crônicos de gás carbônico).
Insuficiência Respiratória Aguda (IRA) tipo I - hipoxêmica	<ul style="list-style-type: none"> - $\text{paO}_2 < 60\text{mmHg}$ (distúrbio de troca gasosa); - paCO_2 normal ou reduzida.
IRA tipo II - hipercápnica	<ul style="list-style-type: none"> - $\text{paCO}_2 > 50\text{mmHg}$ (distúrbio de ventilação); - paO_2 reduzida.

Observação: alguns livros também mencionam a insuficiência respiratória tipo III (distúrbio de troca gasosa + hipoventilação; exemplo: exacerbações graves de doença pulmonar obstrutiva crônica).

2. Fisiopatologia

Hipoxêmica	<ul style="list-style-type: none"> - Diversos mecanismos podem aparecer isolados ou mesmo em associação: distúrbio da relação V/Q (efeito espaço morto: ventilação normal + perfusão ↓↓; efeito shunt: ventilação ↓↓ + perfusão normal); alteração da difusão (espessamento da membrana alveolocapilar) e alteração circulatória;
	<ul style="list-style-type: none"> - Causas: <ul style="list-style-type: none"> · Neoplasia; · Infecções: pneumonia; · Trauma; · Tromboembolismo pulmonar; · Atelectasias; · Insuficiência cardíaca congestiva; · Asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); · Síndrome da angústia respiratória aguda; · Doença intersticial pulmonar; · Choque; · Hipovolemia.
Hipercápnica	<ul style="list-style-type: none"> - Na hipoventilação, devido à renovação prejudicada do ar alveolar, observa-se retenção progressiva de CO_2 (hipercapnia) com redução simultânea das concentrações de oxigênio ao nível dos alvéolos (hipoxemia);
	<ul style="list-style-type: none"> - Causas: <ul style="list-style-type: none"> · Depressores do sistema nervoso central (opioides, benzodiazepínicos, barbitúricos etc.); · Metabólicos: alterações de glicose, sódio, cálcio; · Neoplasia do sistema nervoso central; · Infecções: meningite, encefalite; · Elevação da pressão intracraniana; · Apneia do sono; · Hipoventilação central; · Doenças neuromusculares: tetraplegia, síndrome de Guillain-Barré, poliomielite, miastenia gravis, botulismo; · Obstrução das vias aéreas superiores/inferiores: epiglote, aspiração de corpo estranho, tumores endotraqueais, discinesia de laringe.

3. Interpretação laboratorial

$\text{PaO}_2 \downarrow + \text{PaCO}_2 \text{ normal ou } \downarrow + \text{P(A - a)O}_2 > 10 \text{ mmHg}^*$	IRA tipo I
$\text{PaO}_2 \downarrow + \text{PaCO}_2 \uparrow + \text{P(A - a)O}_2 \text{ normal}$	IRA tipo II
$\text{PaO}_2 \downarrow + \text{PaCO}_2 \uparrow + \text{P(A - a)O}_2 \uparrow$	IRA tipo III
Classificação da gravidade da insuficiência respiratória, de acordo com a relação $\text{PaO}_2 - \text{FiO}_2$	
$\text{PaO}_2 - \text{FiO}_2 > 400$	Normal
$300 < \text{PaO}_2 - \text{FiO}_2 < 400$	Déficit de oxigenação, mas ainda não em níveis de insuficiência respiratória
Classificação da gravidade da insuficiência respiratória, de acordo com a relação $\text{PaO}_2 - \text{FiO}_2$	
$\text{PaO}_2 - \text{FiO}_2 < 300$	Insuficiência respiratória (observar critérios para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo – SDRA – ver seção 5)
$\text{PaO}_2 - \text{FiO}_2 < 200$	Insuficiência respiratória grave (observar critérios para SDRA – ver seção 5)
<p>* $p(A - a)O_2$: $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2$ (diferença alveoloarterial de O_2). Aumenta de acordo com a gravidade do distúrbio de trocas gasosas, idade e fração inspiratória de O_2 em uso (FiO_2). PAO_2 (pressão alveolar de O_2): $(pB - pH_2O) \times \text{FiO}_2 - \text{PaCO}_2 / R$, em que pB = pressão barométrica (760mmHg ao nível do mar ou 700mmHg ao nível de São Paulo – capital), pH_2O = pressão de vapor de água (47mmHg a 37°C). FiO_2 = fração inspiratória de O_2 e R = quociente respiratório (geralmente = 0,8). PaO_2: pressão parcial de O_2 no sangue arterial (obtida pela gasometria arterial).</p>	

4. Tratamento

Indicações de ventilação não invasiva

- Pacientes com incapacidade de manter ventilação espontânea (volume-minuto >4Lpm, $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ e $\text{pH} > 7,25$);
- Exacerbação aguda de DPOC (especialmente nos casos apresentando acidose respiratória);
- Exacerbação de asma;
- Edema agudo de pulmão cardiogênico;
- SDRA (especialmente nos casos de SDRA leve);
- Pneumonia adquirida na comunidade cursando com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica;
- Pós-extubação e desmame de ventilação mecânica;
- Prevenção de complicações respiratórias em pacientes acamados e em pós-operatório;
- Durante e após a broncoscopia para redução do risco de complicações associadas ao procedimento em pacientes com hipoxemia grave refratária, insuficiência respiratória pós-operatória, ou DPOC grave;
- Apneia obstrutiva do sono.

Contraindicações absolutas de ventilação não invasiva

- Parada respiratória ou cardiorrespiratória;
- Necessidade de intubação de emergência.

Contraindicações relativas de ventilação não invasiva

- Incapacidade de cooperar, proteger as vias aéreas, ou secreções abundantes;
- Rebaixamento de nível de consciência (exceto acidose hipercápica em DPOC);
- Falências orgânicas não respiratórias (encefalopatia, arritmias malignas ou hemorragias digestivas graves com instabilidade hemodinâmica);
- Cirurgia facial ou neurológica;
- Trauma ou deformidade facial;
- Alto risco de aspiração;
- Obstrução de vias aéreas superiores;
- Anastomose de esôfago recente (evitar pressurização acima de 15cmH₂O).

Indicações de ventilação mecânica invasiva

- Parada respiratória ou cardiorrespiratória;
- Esforço respiratório progressivo e sinais de fadiga;
- Doença neuromuscular;
- Diminuição do drive respiratório;
- Obstrução de via aérea;
- Hipoxemia refratária;
- Retenção progressiva de gás carbônico;
- Redução da pressão intracraniana;
- Instabilidade hemodinâmica;
- Proteção de via aérea.

Modos ventilatórios assistido-controlados

Volume controlado	- É necessário fixar a frequência respiratória, o volume corrente e o fluxo inspiratório;
	- Disparo (início da inspiração): ocorre de acordo com a frequência respiratória preestabelecida (por exemplo, se a frequência respiratória for de 12irpm, o disparo ocorrerá a cada 5 segundos). O disparo ocorre exclusivamente por tempo, ficando o comando sensibilidade desativado;
	- Ciclagem (transição entre a inspiração e a expiração): ocorre após a liberação do volume corrente preestabelecido em velocidade determinada pelo fluxo;
	- Risco: há maior risco de barotrauma, pois as pressões são "livres" (conforme complacência e resistência do sistema respiratório).
Pressão controlada	- É necessário fixar a frequência respiratória, o tempo inspiratório ou a relação inspiração-expiração (relação TI-TE) e o limite de pressão inspiratória;
	- Disparo (início da inspiração): continua predeterminado de acordo com a frequência respiratória indicada;
	- Ciclagem (transição entre a inspiração e a expiração): acontece de acordo com o tempo inspiratório ou com a relação TI-TE;
	- Risco: como o volume não é fixo, há maior risco de volutrauma.

Ajustes iniciais do ventilador mecânico

Modo ventilatório	Usar modo assistido-controlado podendo ser ciclado a volume (VCV) ou ciclado a tempo e limitado a pressão (PCV), reavaliando nas primeiras horas de acordo com o quadro clínico.
FiO₂	- Utilizar a FiO ₂ necessária para manter a saturação arterial de oxigênio entre 93 e 97%; - DPOC: SatO ₂ entre 92 e 95%.
Sensibilidade	- Disparo a pressão: -0,5 a -2cmH ₂ O; - Disparo a fluxo: entre 1 e 5L/min.
Volume corrente	- Usar 6mL/kg/peso predito inicialmente. Reavaliar de acordo com a evolução do quadro clínico; - SDRA: 4 a 6mL/kg/peso predito.
Frequência respiratória	- Usar inicialmente 12 a 16irpm, com fluxo inspiratório ou tempo inspiratório visando manter inicialmente relação TI-TE em 1:2 a 1:3; - Reavaliar quando a 1 ^a gasometria estiver disponível e tentar ajustar o pH na gasometria, e não a PaCO ₂ .
Pressões	- Volume-controlado: pico de até 40cmH ₂ O e 30cmH ₂ O de platô; - Pressão-controlada: pressão máxima não deve exceder 30cmH ₂ O.
Fluxo inspiratório	Em volume controlado, é de 40 a 60L/min.
PEEP	Usar PEEP de 3 a 5cmH ₂ O inicialmente, salvo em situações específicas como SDRA.

Critérios para considerar paciente como provável candidato ao desmame

- Causa da falência respiratória resolvida ou controlada;
- PaO₂-FiO₂ ≥150 a 200 com PEEP ≤5 a 8cmH₂O;
- Hemodinâmica estável, com boa perfusão tecidual, sem ou com doses baixas de vasopressores, ausência de insuficiência coronariana descompensada ou arritmias com repercussão hemodinâmica;
- Paciente capaz de iniciar esforços inspiratórios;
- Balanço hídrico zerado ou negativo nas últimas 24 horas;
- Equilíbrios acidobásico e eletrolítico normais.

Observação: adiar extubação quando houver programação de transporte para exames ou cirurgia com anestesia geral nas próximas 24 horas.

Índices fisiológicos que predizem o fracasso do desmame

Índices fisiológicos	Valor-limite
Capacidade vital	<10 a 15mL/kg
Volume corrente	<5mL/kg
Pressão máxima inspiratória	>30cmH ₂ O
Frequência respiratória	>35irpm

Critérios de interrupção (fracasso) do teste de respiração espontânea

	Sinais de intolerância ao teste
Frequência respiratória	>35irpm
Saturação arterial de O ₂	<90%
Frequência cardíaca	>140bpm
Pressão arterial sistólica	>180mmHg ou <90mmHg
Índice de Tobin (Fr/VT – em L)	>105 respirações/minuto/L

5. Síndrome da angústia respiratória aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo

A partir de 2012, a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) passou a ser classificada (definição de Berlim) como SARA leve, moderada e grave. O termo “injúria pulmonar” ou “lesão pulmonar aguda” deixou de ser utilizado.

Critérios	Critérios diagnósticos		
	Leve	Moderada	Grave
Hipoxemia (conforme PaO ₂ -FiO ₂)	201 a 300 com PEEP/CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$	101 a 200 com PEEP/CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$	≤ 100 com PEEP/CPAP $> 5\text{cmH}_2\text{O}$
Tempo de início	Aparecimento súbito dentro de 1 semana após exposição a fator de risco ou aparecimento ou piora dos sintomas respiratórios		
Origem do edema	Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobre-carga volêmica		
Anormalidades radiológicas	Opacidades bilaterais (não explicadas por nódulos, derrames, massas ou colapsos lobares/pulmonares)		

Observação: como regra geral, a ventilação para SDRA envolve:

- Pressão de platô $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$;
- Pressão de distensão $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ (é a diferença entre pressão de platô e PEEP);
- Volume corrente $< 6\text{mL/kg}$ (considerando-se peso predito);
- Frequência respiratória para ajuste do pH na gasometria, e não a PaCO₂;
- FiO₂ e PEEP suficientes para manter PaO₂ $> 60\text{mmHg}$ e saturação $> 92\%$.

21

Ventilação mecânica e desmame ventilatório

1. Definição

Suporte ventilatório realizado por meio de uma prótese introduzida na via aérea (tubo oro ou nasotraqueal – menos comum – ou cânula de traqueostomia).

2. Objetivos

Manutenção das trocas gasosas, ou seja, correção da hipoxemia e da acidose respiratória associada à hiper-capnia; alívio do trabalho e reversão da fadiga da musculatura respiratória; diminuição do consumo de oxigênio (principalmente em casos de choque circulatório), desta forma reduzindo o desconforto respiratório; e permissão à aplicação de terapêuticas específicas.

3. Indicações

- Reanimação devido à parada cardiorrespiratória;
- Hipoventilação e apneia (casos agudos: pacientes com lesões no centro respiratório, intoxicação ou abuso de drogas; casos crônicos: portadores de doenças com limitação crônica ao fluxo aéreo em fase de agudização);
- Insuficiência respiratória devido à doença pulmonar intrínseca e hipoxemia (pneumonia, embolia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, crise asmática grave, exacerbação de DPOC etc.);
- Falência mecânica do aparelho respiratório:
 - Fraqueza muscular, doenças neuromusculares (esclerose lateral amiotrófica, miastenia gravis, distrofias musculares, síndrome de Guillain-Barré etc.);
 - Comando respiratório instável (trauma craniano, acidente vascular cerebral, intoxicação exógena e abuso de drogas).

4. Componentes básicos de um ventilador mecânico

Os ventiladores modernos utilizam um microprocessador que avalia constantemente as condições do sistema de ventilação mecânica (Figura 1).

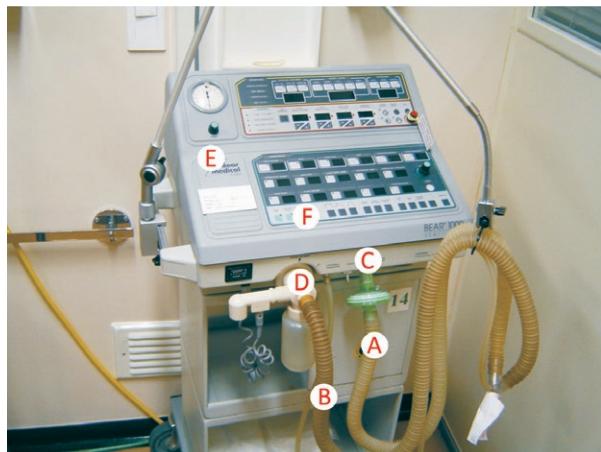


Figura 1 - Ventilador mecânico: (A) alça inspiratória; (B) alça expiratória; (C) válvula inspiratória; (D) válvula expiratória/PEEP; (E) microprocessador e (F) painel de ajuste e monitorização dos parâmetros ventilatórios

5. Ciclo ventilatório

O ciclo ventilatório pode ser espontâneo, quando a fase inspiratória é iniciada e encerrada por iniciativa do paciente (ou seja, por meio de seu *drive* e músculos ventilatórios), ou mandatório, quando o mecanismo do ventilador determina, pelo menos, uma das etapas referidas a seguir. Pode ser dividido em (Figura 2):

- **Fase inspiratória:** corresponde à fase do ciclo em que o ventilador realiza a insuflação pulmonar, conforme as propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório. Válvula inspiratória aberta;
- **Mudança de fase (ciclagem):** transição entre as fases inspiratória e expiratória;
- **Fase expiratória:** momento seguinte ao fechamento da válvula inspiratória e abertura da válvula expiratória, permitindo que a pressão do sistema respiratório se equilibre com a pressão expiratória final determinada no ventilador;
- **Mudança da fase expiratória para a fase inspiratória (disparo):** fase em que termina a expiração e ocorre o disparo (abertura da válvula inspiratória) do ventilador, iniciando nova fase inspiratória.

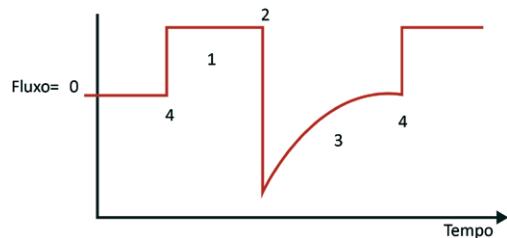


Figura 2 - Curva de fluxo – ventilação controlada por volume mostrando as fases do ciclo ventilatório

6. Sistema de classificação dos modos ventilatórios

Um modo ventilatório pode ser descrito por meio da determinação das seguintes variáveis: variável de controle, variáveis de fase e variável condicional (Figura 3).

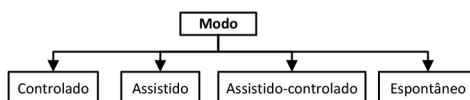


Figura 3 - Modos básicos de ventilação mecânica

A - Ventilação mandatória contínua (modo controlado)

Todos os ciclos ventilatórios são mandatórios, ou seja, disparados e/ou ciclados pela ventilação mecânica, e não pelo *drive* e por músculos ventilatórios do paciente. Pode ocorrer a volume (volume-controlado) ou limitada à pressão (pressão-controlada):

- **Volume controlado (VCV – Figura 4):** fixam-se a Frequência Respiratória (FR), o volume corrente e o fluxo inspiratório. O disparo ocorre de acordo com a FR preestabelecida (por exemplo, se a FR for de 12irpm, o disparo ocorrerá a cada 5 segundos). O disparo ocorre exclusivamente por tempo, ficando o comando sensibilidade desativado. A ciclagem ocorre após a liberação do volume corrente preestabelecido em velocidade determinada pelo fluxo. Vantagem: o volume corrente é garantido; desvantagens: possibilidade de pico de pressão nas vias aéreas e fluxo predeterminado, ou seja, “não livre” (o padrão ventilatório não se ajusta de acordo com mudanças na demanda ventilatória do paciente);

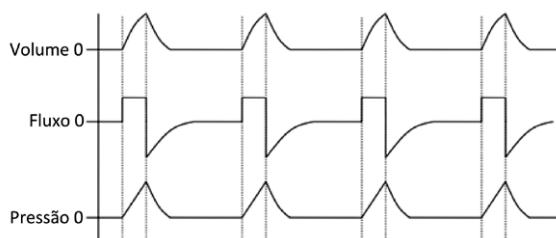


Figura 4 - Ventilação mecânica controlada limitada a volume

- **Pressão controlada (PCV – Figura 5):** fixam-se a FR, o tempo inspiratório ou a relação TI-TE (Tempo Inspiratório-Tempo Expiratório) e o limite de pressão inspiratória. O disparo continua predeterminado de acordo com a FR indicada, porém a ciclagem agora acontece de acordo com o tempo inspiratório ou com a relação TI-TE. O volume corrente passa a depender da pressão inspiratória preestabelecida, das condições de impedância do sistema respiratório e do tempo inspiratório selecionado pelo operador. Vantagem: diminuição do risco de barotrauma e fluxo livre, o que facilita a sincronia paciente–ventilador em algumas situações; desvantagem: volume corrente e volume-minuto não são necessariamente garantidos, podendo ocorrer hipoventilação.

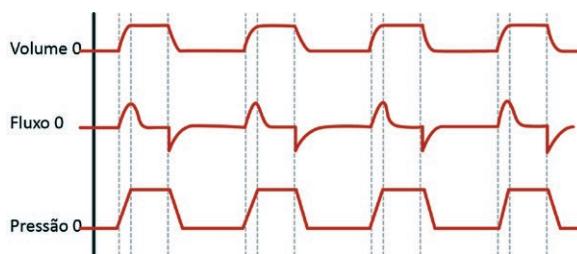


Figura 5 - Ventilação mecânica controlada limitada à pressão

B - Ventilação assistido-controlada

Alguns ciclos ventilatórios são disparados pelo paciente (a pressão ou a fluxo) e outros pelo ventilador (a tempo). É um dos modos de ventilação mais usados atualmente. Pode ocorrer a volume (volume-controlado) ou limitado a pressão (pressão-controlada):

- **VCV (Figura 6):** fixam-se a FR, o volume corrente e o fluxo inspiratório, entretanto a FR total pode variar de acordo com o disparo decorrente do esforço inspiratório do paciente, porém se mantêm fixos tanto o volume corrente como o fluxo. Caso o paciente não atinja o valor predeterminado de sensibilidade para disparar o aparelho, este manterá ciclos ventilatórios controlados de acordo com a FR mínima indicada pelo operador;
- **PCV (Figura 7):** fixam-se a FR, o tempo inspiratório ou a relação TI-TE e o limite de pressão inspiratória. Como descrito, os ciclos também podem ocorrer caso o esforço do paciente ultrapasse a sensibilidade programada. O volume corrente obtido passa a depender também desse esforço.

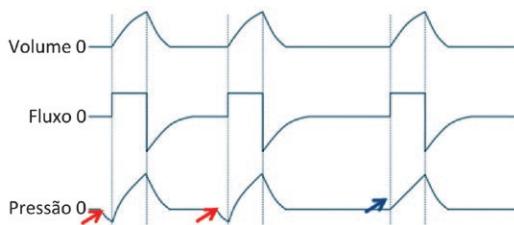


Figura 6 - Ventilação mecânica assistido-controlada limitada por volume. Setas vermelhas indicam ciclos assistido-controlados (observar a negativação na curva de pressão decorrente do esforço inspiratório do paciente), enquanto a seta azul mostra círculo controlado

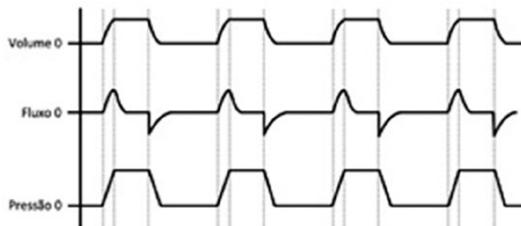


Figura 7 - Ventilação mecânica assistido-controlada limitada por pressão: observar que todos os ciclos são assistido-controlados

C - Ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV)

Permite a combinação de ciclos assistidos ou controlados com ciclos espontâneos. Em um paciente ventilado em SIMV, por exemplo, com FR = 6 irpm, estabelecem-se janelas de 10 segundos. O 1º esforço do paciente identificado dentro dessa janela dispara um ciclo assistido; nos demais ele respira espontaneamente, em geral assistido por uma Pressão de Suporte (PS). Se, no entanto, ao final dos 10 segundos da janela de tempo, não houver disparo pelo paciente, o respirador fornecerá um ciclo controlado. É muito pouco utilizada nos dias atuais. Os ciclos controlados podem ser ciclados a volume (SIMV-V) ou limitados a pressão (SIMV-P).

- **SIMV-V (Figura 8):** fixam-se a FR, o volume corrente e o fluxo inspiratório, além do critério de sensibilidade. Geralmente combinada com PS, é utilizada nos ciclos espontâneos;
- **SIMV-P (Figura 9):** fixam-se a FR, o tempo inspiratório ou a relação TI-TE, o limite de pressão inspiratória e o critério de sensibilidade. Geralmente combinada com PS, é utilizada nos ciclos espontâneos.

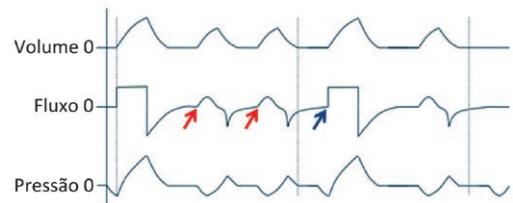


Figura 8 - Ventilação mandatória intermitente sincronizada limitada por volume: observar que a forma dos ciclos é diferente. As setas vermelhas indicam ciclos espontâneos, enquanto a seta azul mostra ciclos assistido-controlados

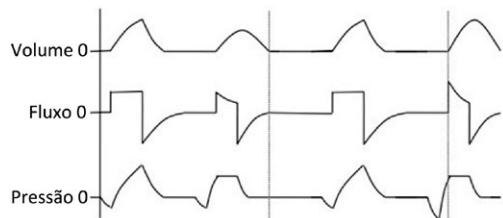


Figura 9 - Ventilação mandatória intermitente sincronizada limitada por pressão: observar que a forma dos ciclos é diferente

D - Ventilação espontânea contínua

Todos os ciclos ventilatórios são espontâneos, ou seja, disparados e ciclados pelo paciente. Geralmente ocorre com a utilização da pressão de suporte (Figura 10), cuja ciclagem acontece quando o fluxo inspiratório do paciente reduz-se a um nível crítico, normalmente 25% do pico de fluxo inspiratório atingido. O volume corrente depende do esforço inspiratório, da pressão de suporte preestabelecida e da mecânica do sistema respiratório. Esse modo funciona apenas quando o paciente apresenta drive respiratório.

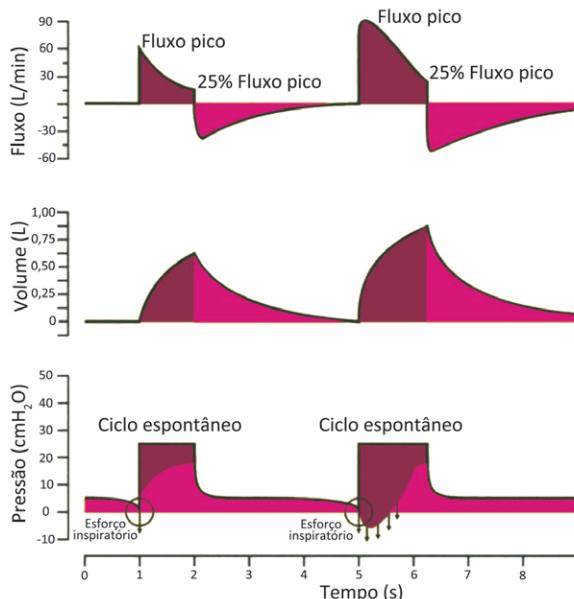


Figura 10 - Ventilação espontânea com pressão de suporte (PSV)

7. Escolha do modo ventilatório e ajuste inicial dos parâmetros ventilatórios

Modo ventilatório	Usar modo assistido-controlado podendo ser ciclado a volume (VCV) ou ciclado a tempo e limitado a pressão (PCV), reavaliando nas primeiras horas de acordo com o quadro clínico.
FiO₂	Iniciar com FiO ₂ 100% e reduzir progressivamente para manter a saturação arterial de oxigênio entre 93 e 97%.
Sensibilidade	Definir em -1cmH ₂ O (não ultrapassar -2cmH ₂ O). Em ventiladores com disparo a fluxo, são adequadas taxas de sensibilidade entre 1 e 3L/min.
Volume corrente	Usar 6mL/kg/peso predito inicialmente. Reavaliar de acordo com a evolução do quadro clínico do paciente.
FR	Regular FR inicial controlada entre 12 e 16irpm, com fluxo inspiratório ou tempo inspiratório visando manter inicialmente a relação inspiração-expiração em 1:2 a 1:3. Em caso de doença obstrutiva, pode-se começar usando FR mais baixa (<16irpm), e, em caso de doenças restritivas, pode-se utilizar FR mais elevada (>20irpm, por exemplo, se o quadro clínico assim exigir). Reavaliar assim que disponível a 1 ^a gasometria.
Pressões	- Volume controlado: pico de até 40cmH ₂ O e platô <30cmH ₂ O; - Pressão controlada: pressão máxima não deve exceder 30cmH ₂ O.
Fluxo inspiratório	Em volume controlado, é geralmente de 40 a 60L/min.
PEEP	Em geral, de 3 a 5cmH ₂ O. Usar PEEP mais altas em situações específicas como SDRA.

8. Estratégia ventilatória protetora

Modo ventilatório	Qualquer um dos modos ventilatórios (volume controlado ou pressão controlada)
FiO₂	A menor FiO ₂ possível para garantir SpO ₂ >92% em todos as categorias de gravidade de SDRA
Volume corrente	4 a 6mL/kg (peso corporal predito)
FR	Suficiente para manter pH >7,15
Pressão de platô	≤30cmH ₂ O
Fluxo inspiratório	40 a 60L/min, com ajuste da relação inspiração-expiração em valores inferiores a 1:3

PEEP	- Evitar utilizar PEEP <5cmH ₂ O em pacientes com SDRA;
	- O valor de PEEP a ser usado pode ser sugerido conforme tabelas de estudos prévios (ARDS Network – tabela 1, ALVEOLI e LOVS); outra opção consiste no cálculo da PEEP ideal (método PEEP <i>versus</i> complacência de forma decremental, segundo Suter e col.);
	- Nos casos de SDRA moderada e grave, utilizar manobras de recrutamento alveolar como parte da estratégia protetora, com o objetivo de reduzir a pressão de distensão inspiratória (<i>driving pressure</i>), após ajuste da PEEP decremental.
Pressão de distensão	≤15cmH ₂ O (pressão de platô – PEEP)

PEEP <i>versus</i> FiO ₂ para encontro da melhor PEEP, em situações de SDRA														
FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

9. Monitorização respiratória

Deve-se fazer a monitorização da mecânica ventilatória de rotina em todo paciente submetido a suporte ventilatório mecânico invasivo. Dentre os principais parâmetros a serem avaliados, podemos citar:

- Complacência estática (valor normal: 50 a 80mL/cmH₂O): avalia a relação entre o delta de volume e o delta de pressão nas vias aéreas. É calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Cst} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

$$\text{Cst} = \frac{\text{volume corrente (mL)}}{P_{\text{platô}} - \text{PEEP (cmH}_2\text{O})}$$

- Resistência (valor normal: 4 a 8cmH₂O/L/s): mede a diferença de pressão necessária para a passagem de certo fluxo de ar pelas vias aéreas. É calculada pela seguinte fórmula:

$$R_{\text{máx}} = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

$$R_{\text{máx}} = \frac{P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}} (\text{cmH}_2\text{O})}{\text{Fluxo (L/s)}}$$

10. Desmame

Refere-se ao processo de transição da ventilação artificial para a espontânea nos pacientes que permanecem em ventilação mecânica invasiva por tempo superior a 24 horas. São importantes os seguintes conceitos:

- **Sucesso de desmame:** é o paciente que tem sucesso no Teste de Respiração Espontânea (TRE), ainda conectado ao ventilador;
- **Sucesso de extubação:** paciente que tem a prótese endolaríngea retirada (extubação) após passar no TRE e não é reintubado nas próximas 48 horas. No caso dos traqueostomizados, equivalerá ao sucesso na extubação o paciente que tolerou desconexão do ventilador após passar no TRE e não precisou voltar a ser reconectado ao ventilador nas próximas 48 horas.

Critérios para considerar paciente como provável candidato ao desmame

- Causa da falência respiratória resolvida ou controlada;
- PaO₂ ≥60mmHg com FiO₂ ≤0,4 e PEEP ≤5cmH₂O;
- Hemodinâmica estável, com boa perfusão tecidual, com ou sem doses baixas de vasopressores, ausência de insuficiência coronariana descompensada ou arritmias com repercussão hemodinâmica;
- Paciente capaz de iniciar esforços inspiratórios;
- Balanço hídrico zerado ou negativo nas últimas 24 horas;
- Equilíbrios acidobásico e eletrolítico normais.

Observação: adiar extubação quando houver programação de transporte para exames ou cirurgia com anestesia geral nas próximas 24 horas.

Índices fisiológicos que predizem o fracasso do desmame	
Índices fisiológicos	Valor limite
Capacidade vital	<10 a 15mL/kg
Volume corrente	<5mL/kg
Pressão máxima inspiratória	>-30cmH ₂ O
FR	>35irpm
Critérios de interrupção (fracasso) do teste de respiração espontânea	Sinais de intolerância ao teste
FR	>35irpm
Saturação arterial de O ₂	<90%
Frequência cardíaca	>140bpm
Pressão arterial sistólica	>180mmHg ou <90mmHg
Índice de Tobin (Fr/VT – em litros)	>105 respirações/minuto/L

22

Distúrbio do equilíbrio acidobásico

1. Princípios básicos

A análise dos gases sanguíneos mede diretamente o pH e a PaCO₂ a partir da utilização de eletrodos analíticos. A concentração de HCO₃⁻ é calculada a partir do uso de diferentes equações, não sendo, portanto, medida diretamente. Utiliza-se a equação de Henderson-Hasselbalch em que pH = 6,1 + log [HCO₃⁻] / (0,03 x PaCO₂)

O valor de 6,1 corresponde a pKa, que representa o logaritmo negativo da constante de dissociação do CO₂; o valor de 0,03 representa o coeficiente de solubilidade do CO₂, enquanto a PaCO₂ indica a pressão parcial de CO₂ no sangue.

2. Valores de referência

A Tabela a seguir cita os valores de referência para cada um dos componentes observados na gasometria arterial:

Valores de referência	
Parâmetros	Valores
pH	7,35 a 7,45
PaO ₂ (mmHg)	80 a 100
PaCO ₂ (mmHg)	35 a 45
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22 a 26
Excesso de base (BE - mEq/L)	0 ± 2,5
Saturação de O ₂	>94%

Observação: o pH em amostras coletadas em acesso venoso periférico é aproximadamente 0,02 a 0,04 unidade menor, enquanto o HCO₃⁻ é 1 a 2mEq/L maior em comparação com os valores arteriais.



3. Diagnóstico

Distúrbios	Bicarbonato	PaCO ₂
Acidose metabólica (HCO ₃ ⁻ <22mEq/L)	Diminui.	Diminui (compensação).
Alcalose metabólica (HCO ₃ ⁻ >26mEq/L)	Aumenta.	Aumenta (compensação).

Distúrbios	Bicarbonato	PaCO ₂
Acidose respiratória (PaCO ₂ >45mmHg)	Aumenta (compensação).	Aumenta.
Alcalose respiratória (PaCO ₂ <35mmHg)	Diminui (compensação).	Diminui.
pH <7,35	Acidemia	
pH >7,45	Alcalemia	

Observação: a PaO₂ possui tendência de reduzir-se com o aumento da idade, existindo fórmulas para se estimar a PaO₂ conforme a idade. Uma das mais utilizadas é: 100 - (0,4 x idade em anos). A SatO₂, no entanto, não sofre interferência da idade.

Respostas compensatórias nos distúrbios simples		
Distúrbios metabólicos	Acidose metabólica	Para cada mEq/L de queda na concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ , a PaCO ₂ reduz-se aproximadamente em 1,2mmHg. Fórmula de Winter: PaCO ₂ (esperado) = [(1,5 x BIC) + 8] ± 2
	Alcalose metabólica	Para cada mEq/L de elevação na concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ , a PaCO ₂ eleva-se em 0,7mmHg. ΔPaCO ₂ = 0,7 x ΔBIC
Distúrbios respiratórios agudos	Acidose respiratória	Para cada mmHg de aumento na PaCO ₂ , a concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ sobe 0,1mEq/L (ou seja, aumento de 1mEq/L no HCO ₃ ⁻ para cada aumento de 10mmHg na PaCO ₂). ΔBIC = 0,1 x ΔPaCO ₂
	Alcalose respiratória	Para cada mmHg de redução na PaCO ₂ , a concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ cai 0,2mEq/L (ou seja, redução de 2mEq/L no HCO ₃ ⁻ para cada redução de 10mmHg na PaCO ₂). ΔBIC = 0,2 x ΔPaCO ₂
Distúrbios respiratórios crônicos	Acidose respiratória	Para cada mmHg de aumento na PaCO ₂ , a concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ eleva-se em média 0,40mEq/L (ou seja, aumento de 4mEq/L no HCO ₃ ⁻ para cada aumento de 10mmHg na PaCO ₂). ΔBIC = 0,4 x ΔPaCO ₂
	Alcalose respiratória	Para cada mmHg de redução na PaCO ₂ , a concentração plasmática de HCO ₃ ⁻ cai 0,5mEq/L (ou seja, redução de 5mEq/L no HCO ₃ ⁻ para cada redução de 10mmHg na PaCO ₂). ΔBIC = 0,5 x ΔPaCO ₂

4. Desordens específicas

Causas de alcalose respiratória aguda
- Ansiedade, histeria (síndrome de hiperventilação);
- Dor;
- Acidente vascular cerebral;
- Tromboembolismo pulmonar;
- Insuficiência hepática/cirrose hepática;
- Edema pulmonar/hipoxia;
- Febre;
- Sepse (pneumonia, por exemplo);
- Asma (crises muito graves tendem a cursar, no entanto, com hipercapnia);
- Intoxicação aguda por salicilatos.

Causas de alcalose respiratória crônica
- Altas altitudes;
- Doença hepática crônica;
- Gravidez (especialmente no 3º trimestre);
- Complacência pulmonar diminuída (doença pulmonar intersticial);
- Anemia grave;
- Intoxicação crônica por salicilatos;
- Trauma, tumores ou infecção do Sistema Nervoso Central (SNC).

Causas de acidose respiratória aguda

- Depressão do SNC (sedativos, acidente vascular cerebral, trauma crânioencefálico, meningites, encefalites);
- Doença pleural (pneumotórax);
- Doença pulmonar (exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, crises muito graves de asma);
- Desordens musculoesqueléticas (Guillain-Barré, crise miastênica).

Causas de acidose respiratória crônica

- Depressão do SNC (doença do SNC, apneia do sono);
- Doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica estadio IV);
- Hipovenitalação relacionada a obesidade;
- Desordens musculoesqueléticas (cifoescoliose, miastenia gravis, poliomielite, lesão medular alta).

Causas de alcalose metabólica

- Contração de volume (vômitos, diurese excessiva, ascite);
- Hipocalemia (diarreia, vômitos, drenagem gástrica, diuréticos);
- Ingestão de álcalis (bicarbonato);
- Excesso de glicocorticoides ou mineralocorticoides (hiperaldosteronismo primário ou secundário);
- Síndrome de Bartter;
- Síndrome de Gitelman.

Causas de acidose metabólica com ânion-gap normal: 8 a 12 [AG = Na - (Cl⁻ + HCO₃⁻)]

- Perda gastrintestinal de HCO₃⁻ (diarreia, alça jejunal ileal e fístulas entéricas, biliar ou pancreática);
- Perda renal de HCO₃⁻ (insuficiência suprarrenal, nefropatias intersticiais, diuréticos poupadões de K⁺);
- Compensação para alcalose respiratória;
- Uso de inibidor da anidrase carbônica (Diamox®);
- Acidose tubular renal;
- Derivação intestinal do ureter;
- Outras: infusão de HCl ou NH₄Cl, inalação de gás clorado, hiperálimentação.

Causas de acidose metabólica com ânion-gap aumentado: >12 [AG = Na - (Cl⁻ + HCO₃⁻)]

- Insuficiência renal aguda ou crônica;
- Cetoacidose diabética/alcoólica, jejum;
- Intoxicação (álcool, metanol, etilenoglicol, salicilatos, metformina);
- Acidose láctica (sepse, insuficiência cardíaca congestiva).

5. Princípios básicos de interpretação de gasometria

- O pH tende a se direcionar de acordo com o distúrbio primário. Assim, por exemplo, diante de um caso de acidose metabólica, mesmo com a presença de compensação induzida por uma alcalose respiratória, a gasometria evidenciará provavelmente a presença de acidemia;
- Existem exceções à observação anterior. Em casos de alcalose respiratória crônica e de acidose respiratória crônica leve a moderada, o pH pode encontrar-se dentro da faixa de normalidade, em virtude do mecanismo compensatório;
- Alguns pacientes apresentam 2 ou mais distúrbios acidobásicos simultaneamente, o que recebe a denominação de distúrbio misto. Isso pode ser observado em situações em que se observa uma combinação de distúrbios metabólicos (por exemplo, paciente evoluindo com alcalose metabólica induzida por vômitos e, ao mesmo tempo, uma acidose láctica decorrente de hipovolemia). Outra possibilidade é a associação de distúrbios metabólicos e respiratórios em um mesmo paciente (por exemplo, caso de intoxicação por salicilatos promovendo tanto acidose metabólica como alcalose respiratória);
- Para a identificação de um possível distúrbio misto, é necessário identificar o provável distúrbio primário (a história clínica é importante nesse sentido) e proceder com o cálculo da resposta compensatória esperada. Caso a mesma se encontre dentro da faixa de compensação calculada, estamos diante de um distúrbio primário acompanhado de um distúrbio secundário compensatório. Caso a resposta compensatória seja maior ou menor à faixa esperada de compensação, o diagnóstico será de um distúrbio misto, ou seja, 2 ou mais distúrbios primários independentes.

23

Manejo da hipotermia

1. Definição

Hipotermia é definida como a presença de temperatura corpórea central <35°C ou 95°F (Fahrenheit). Além da hipotermia accidental, algumas condições clínicas podem levar a hipotermia. Dentre elas, destacam-se:

- Hipotireoidismo;
- Insuficiência adrenal;
- Sepse;
- Doenças neuromusculares;
- Desnutrição;
- Intoxicação por monóxido de carbono;
- Hipoglicemia.

2. Classificações de hipotermia

Gravidade da hipotermia					
Gravidade	Resposta verbal	Calafrio	Perda de consciência	Habilidade de aquecimento sem métodos externos	Sinais clínicos mais comuns
Leve	Presente/disartria pode estar presente	Presente	Ausente	Sim	FC alta/PA de difícil aferição/FR aumentada/diurese fria
Moderado	Presente/dislalia	Possivelmente presente/ausente abaixo de 30°C	Presente na maioria dos casos	Limitada	Bradicardia/FR reduzida/redução da diurese/hiporreflexia/insulina consumida – hiperglicemia e hipercalemia
Grave	Ausente	Ausente	Sempre presente	Não	Risco alto de FV/TV;bradicardia/arreflexia/distúrbio acidobásico grave/edema pulmonar

FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial; FR: Frequência Respiratória; FV: Fibrilação Ventricular; TV: Taquicardia Ventricular.

3. Conduta

Conduta na hipotermia leve	
Perguntas	Respostas
Qual deve ser a 1ª conduta?	Avaliar sinais vitais e reaquecer com barreira térmica (plástico, cobertor etc.).
Que local devemos priorizar no reaquecimento?	Devemos priorizar áreas próximas ao precôrdio (tórax e dorso).
Devemos oferecer alimento ou fluido ao paciente?	Sim. Exceto se apresentar risco de broncoaspiração.
Qual principal alimento ou fluido deve ser oferecido?	Oferecer alimentos ricos em caloria para estimular calafrio e aquecimento.
Não seria melhor oferecer bebidas quentes?	Não. Oferecer caloria é muito mais efetivo para promover calafrio e aquecimento.
O paciente deve ser estimulado a caminhar de forma leve?	Sim, mas deve preencher as seguintes condições: estar hidratado + caloria rigorosamente reposta + estável hemodinamicamente há mais de 30 minutos.
Devemos dar banho ou ducha quente?	Não, pois pode vasodilatar e gerar colapso circulatório.
O paciente pode beber bebida alcoólica ou fumar?	Nunca ingerir bebida alcoólica ou fumar.

Conduta na hipotermia moderada a grave	
Perguntas	Respostas
Qual deve ser a 1ª conduta?	Avaliar sinais vitais e reaquecer sempre é fundamental. Sempre priorizar précordio.
Como manusear o paciente?	Deve-se manusear sempre com muito cuidado, para não desencadear fibrilação ventricular.
Devemos oferecer alimento ou fluido ao paciente?	Não oferecer.
Em que posição devemos manter o paciente?	Deve-se mantê-lo na posição horizontal.
O paciente deve ser estimulado a caminhar de forma leve ou sentar?	Nunca receber esse estímulo.
Devemos dar banho ou ducha quente?	Não, pois pode vasodilar e gerar colapso circulatório.
Como deve ser a monitorização dos sinais vitais?	A monitorização deve ser contínua.
Caso esteja inconsciente, como avaliar temperatura corporal?	Avaliar com dispositivo esofágico, se disponível.
Devemos realizar suplementação de oxigênio?	Deve-se lembrar que o paciente hipotérmico tem menor necessidade de oxigênio e geralmente não necessita de suplementação, mas, caso seja necessário, oferecer suplementação com oxigênio umidificado e aquecido a 40 a 42°C.
Caso o paciente esteja apneico, qual é a conduta?	Utilizar dispositivos tipo boca-máscara ou valva-máscara.
Devemos hiperventilar?	Não. A hipocapnia aumenta a probabilidade de fibrilação ventricular. Manter 6 ventilações por minuto em vez de 12.
Há alguma diferença da intubação em comparação a pacientes normotérmicos?	Não. Inclusive há baixo risco de desenvolver fibrilação ventricular durante o procedimento.
Caso o paciente apresente pressão arterial sistólica <90mmHg, arritmia ventricular ou temperatura abaixo de 28°C, qual é a conduta?	O ideal é transportá-lo para unidade hospitalar com possibilidade de colocação de oxigenação por membrana extracorpórea ou bypass cardíaco.

4. Eletrocardiograma do paciente com hipotermia



Figura 1 - Onda J de Osborn

24

Choque

1. Definição

Condição na qual o sistema circulatório é incapaz de fornecer oxigênio e nutrientes aos tecidos de forma a atender suas demandas metabólicas. Hipotensão não é obrigatória, apesar de ser bastante comum.

2. Introdução

Tipos de choque	Causas
Hipovolêmico	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia (politrauma, hemorragia digestiva alta etc.); - Perdas hídricas (diarreia, vômitos, dengue etc.); - Sequestro de líquidos (queimaduras, peritonites, colites); - Drenagem de transudatos, ascite e hidrotórax.

Tipos de choque	Causas					
	Hipovolêmico	Obstrutivo	Cardiogênico	Neurogênico	Distributivo	Anafilático
Cardiogênico	- Infarto agudo do miocárdio, falência ventricular esquerda; - Arritmia, distúrbios de condução; - Miocardiopatias; - Lesão valvar aguda; - Ruptura do septo intraventricular ou da parede livre; - Disfunção miocárdica da sepse.					
Obstrutivo	- Tromboembolismo pulmonar; - Pneumotórax hipertensivo; - Tamponamento cardíaco; - Pericardite constritiva; - Estenose aórtica grave.					
Distributivo	- Sepse; - Choque anafilático; - Choque neurogênico; - Insuficiência suprarrenal aguda; - Anafilaxia; - Trauma raquimedular.					
Alterações hemodinâmicas	Hipovolêmico	Obstrutivo	Cardiogênico	Neurogênico	Distributivo	Anafilático
FC	↑	↑	↑	↓	↑	↑
PVC	↓	↑	↑	↓	↓	↓
POAP	↓	Variável	↑	↓	↓	↓
RVS	↑	↑	↑	↓	↓	↓
IC	↓	↓	↓	↓	Variável	Variável

FC: Frequência Cardíaca; PVC: Pressão Venosa Central; POAP: Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar; RVS: Resistência Vascular Sistêmica; IC: Índice Cardíaco.



Avaliação da perfusão tecidual

Saturação venosa de oxigênio (SvO_2)	Gasometria colhida em acesso venoso central. A saturação venosa da hemoglobina ($\text{SvO}_2 < 70\%$) evidencia alta taxa de extração periférica de oxigênio, secundária à hipoperfusão absoluta ou relativa de tecidos com alta demanda metabólica.
Lactato	Sua elevação identifica pacientes mais graves. Colher sangue de artéria ou de acesso venoso central. Terapêuticas que determinam queda do lactato $\geq 10\%$ nas primeiras 6 horas do tratamento indicam boa evolução.

3. Complicações da inserção de Swan-Ganz

Complicações da passagem do cateter
- Arritmias;
- Enovelamento;
- Danos em válvulas;
- Perfuração da artéria pulmonar.
Complicações da punção
- Punção da artéria pulmonar;
- Hematomas;
- Pneumotórax;
- Síndrome de Horner;
- Lesão do plexo braquial;
- Embolia gasosa;
- Lesão do nervo frênico.
Complicações da presença do cateter
- Trombose venosa;
- Sepse;
- Endocardite;
- Infarto pulmonar.

4. Condutas

Expansão volêmica		<ul style="list-style-type: none"> - Cristaloides (melhor custo–benefício): soro fisiológico ou Ringer lactato; - Coloides: albumina. Sem vantagem em relação aos cristaloides (indicados para pacientes com síndrome hepatorrenal, sepse decorrente de peritonite bacteriana espontânea e após paracentese de grande volume); não se recomenda o uso de outros coloides, como <i>hidroxietilstarch</i> ou <i>pentastarch</i> (associados com disfunção plaquetária); - Transfusão de Hemácias: se choque hipovolêmico com perdas sanguíneas de pelo menos 30% (1,5L); considerar quando Ht <30%; em pacientes com choque séptico, geralmente transfundir pacientes com Hb <7g/dL visando uma concentração de hemoglobina de 7 a 9g/dL em adultos.
		<ul style="list-style-type: none"> - Principal droga vasopressora: iniciar após otimização da volemia; - Potente vasoconstritor – aumenta RVS (pós-carga); - Dose inicial: deve ser titulada para se obter pressão arterial média $\geq 65\text{mmHg}$, sem dose limite (geralmente, associa-se outro agente vasopressor quando doses $\geq 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); - Risco: vasoconstrição excessiva, aumento de FC, risco de arritmias.
Vasopressores	Noradrenalina	<ul style="list-style-type: none"> - Hoje indicada principalmente em casos de hipotensão associada à bradicardia (maior resposta taquicardizante em comparação com a noradrenalina); - $< 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: efeito dopamínérigo (vasodilatação renal e esplâncnica – sem benefícios clínicos); - 5 a $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: aumenta o débito cardíaco (principalmente à custa de elevação da FC – ação beta-adrenérgica); - $> 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: vasoconstrição sistêmica (ação predominantemente alfa-adrenérgica).
	Dopamina	<ul style="list-style-type: none"> - Indicada em choque refratário às catecolaminas (dose sugerida de até 0,03 unidade/minuto – nessa situação, utilizada em conjunto com a noradrenalina); - Pode produzir isquemia tecidual.
	Vasopressina	<ul style="list-style-type: none"> - Ação beta-1 e beta-2; - Aumenta débito cardíaco, diminui RVS, pode ou não mudar pressão arterial; - Dose: 5 a $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: \uparrow contratilidade cardíaca e \downarrow resistência vascular pulmonar; - $> 30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: arritmias e elevação da pressão arterial.
Inotrópicos	Dobutamina	<ul style="list-style-type: none"> - Amrinona e milrinona; - São inotrópicos positivos e vasodilatadores (risco de hipotensão).
	Inibidores da fosfodiesterase	<ul style="list-style-type: none"> - Determina maior inotropismo (agente sensibilizador do cálcio) sem aumento do consumo de O_2;
	Levosimendana	<ul style="list-style-type: none"> - Indicações: insuficiência cardíaca congênita descompensada, choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio, pós-circulação extracorpórea (uso discutível atualmente).

5. Tratamento

Metas no tratamento	
- Pressão arterial média a depender do quadro clínico, geralmente $\geq 65\text{mmHg}$;	
- Pressão venosa central de 8 a 12mmHg;	
- Débito urinário $\geq 0,5\text{mL}/\text{kg}/\text{h}$;	
- SatO ₂ $\geq 92\%$ em ar ambiente;	
- Saturação venosa central de O ₂ $\geq 70\%$ ou saturação venosa mista de O ₂ $\geq 65\%$ (se as metas de saturação venosa não forem atingidas, considerar transfusão de concentrado de hemácias para manter Ht $\geq 30\%$ e/ou iniciar infusão de dobutamina);	
- Melhora das disfunções orgânicas;	
- Tratar a causa-base (sepse, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar etc.);	
- Diagnosticar foco infeccioso e erradicá-lo preferencialmente na 1 ^a hora da sepse.	

25

Drogas vasoativas

1. Agentes vasopressores**A - Dopamina**

Doses	Ações predominantes	Efeitos
2 a 4µg/kg/min	Dopaminérgica	Vasodilatação renal e mesentérica
5 a 10µg/kg/min	Beta-adrenérgica	- ↑ débito cardíaco; - ↑ retorno venoso.
>10µg/kg/min	Alfa-adrenérgica	- ↑ resistência vascular periférica/↑ pressão arterial; - ↓ fluxo renal/mesentérico.

B - Dobutamina

Doses	Ações predominantes	Efeitos
5 a 15µg/kg/min	Beta-adrenérgica	↑ débito cardíaco
15 a 25µg/kg/min	Beta-adrenérgica	- ↑ débito cardíaco; - ↑ frequência cardíaca.
>30µg/kg/min	Beta-adrenérgica	- ↓ resistência vascular pulmonar; - ↑ risco de arritmias.

Pode levar a hipotensão arterial em pacientes hipovolêmicos.

A dose habitual para incrementar o débito cardíaco é de 5 a 10µg/kg/min.

C - Noradrenalina

- Potente vasopressor exógeno que estimula receptores alfa;
- Aumenta a pressão arterial e contratilidade miocárdica pela estimulação tanto dos receptores alfa quanto dos beta;
- É o vasopressor de escolha em estados de choque, estando indicada no tratamento da hipotensão arterial grave e no choque após reposição volêmica adequada. A dose habitual varia entre 0,1 e 1µg/kg/min, porém não há uma dose limite.

D - Adrenalina

É uma catecolamina endógena liberada pela adrenal, com potentes efeitos predominantemente beta (até 0,02µg/kg/min) e alfa-adrenérgicos (em doses maiores). A via intramuscular deve ser indicada aos casos de choque anafilático ou edema de glote. Pode-se usar solução para nebulização, nos casos de broncoespasmo severo. Pode levar a hipoperfusão esplâncnica e elevação do lactato por indução enzimática.

E - Vasopressina

É um hormônio produzido na hipófise com efeitos antiidiuréticos e vasoconstritores. Atua nos receptores V1 provocando vasoconstrição e receptores V2 aumentando a absorção de água livre. Pode ser utilizada em pacientes com choque séptico refratários a catecolaminas. Pode produzir isquemia miocárdica e deve ser utilizada com cuidado em pacientes com cardiopatias isquêmicas.

2. Agentes inotrópicos

- Dopamina;
- Dobutamina;

- Noradrenalina;
- Adrenalina;
- Inibidores da fosfodiesterase:
 - Aumentam a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco com um pequeno aumento no consumo de oxigênio e taxa metabólica;
 - Os efeitos hemodinâmicos incluem aumento do índice cardíaco e redução vascular sistêmica e pulmonar;
 - A milrinona é o inibidor da fosfodiesterase mais conhecido;
 - Os efeitos adversos são hipotensão arterial, hepatotoxicidade e trombocitopenia.
- Levosimendana:
 - É um inotrópico positivo com propriedade vasodilatadora;
 - Sua principal indicação é a insuficiência cardíaca grave, especialmente na insuficiência ventricular direita;
 - Pode provocar hipotensão arterial e não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave ou hepática.

3. Vasodilatadores

A - Nitroprussiato de sódio

Trata-se de um agente vasodilatador balanceado (arterial e venoso), favorecendo a vasodilatação e reduzindo a resistência periférica. Está indicado na emergência hipertensiva associada a condições em que se deseja reduzir rapidamente a pré e a pós-carga, na insuficiência cardíaca congestiva severa decorrente ou não de infarto agudo do miocárdio, entre outras. Pode levar a intoxicação por cianeto devido a uso prolongado e em insuficiência renal. O uso de hidroxocobalamina minimiza o risco de intoxicação por cianeto.

B - Nitratos (nitroglicerina)

Trata-se de agentes vasodilatadores predominantemente venosos e coronarianos. São indicados na insuficiência cardíaca congestiva sem hipotensão, nas insuficiências coronarianas aguda e crônica, no edema agudo de pulmão, nas emergências hipertensivas em coronariopatas e no pós-operatório de revascularização miocárdica. Tem como complicaçāo rara a meta-hemoglobina, que é diagnosticada através da dosagem de meta-hemoglobina, sendo o tratamento realizado com azul de metileno.

26

Marcadores inflamatórios

1. Aplicabilidade clínica dos marcadores inflamatórios

Correlação entre situações clínicas inflamatórias e marcadores inflamatórios	
Situações clínicas	Comportamentos dos marcadores inflamatórios
Infecção	VHS, PCR e outros marcadores elevados, como a procalcitonina
Artrite reumatoide em atividade	VHS e PCR elevados em 40% dos casos
Lúpus eritematoso sistêmico	VHS alta e PCR baixa (exceto na serosite ativa, sinovite crônica e presença de infecção bacteriana)
Malignidade	Marcadores elevados, principalmente VHS, indicam possibilidade de presença de malignidade e recorrência desta
Doença cardiovascular	PCR discretamente elevada pode indicar presença de risco para doença cardiovascular
Polimialgia reumática e arterite temporal	VHS e PCR são úteis para diagnóstico e acompanhamento de presença de atividade ou não da doença
Estados aparentemente não inflamatórios (diabetes tipo 2, tabagismo e outros)	PCR discretamente elevada



2. Proteína Creativa

É produzida nos hepatócitos em resposta ao estímulo da IL-6 principalmente. Demora em torno de 6 a 8 horas para se elevar na presença de inflamação e apresenta pico sérico entre 36 e 50 horas. É o principal marcador inflamatório utilizado, entretanto reflete única e exclusivamente a presença de processo inflamatório.

Estados aparentemente não inflamatórios podem elevar PCR, como obesidade, tabagismo, *diabetes mellitus*, resistência a insulina, uremia, hipertensão arterial sistêmica, terapia de reposição hormonal, distúrbios do sono, depressão, alcoolismo e sedentarismo.

3. Velocidade de hemossedimentação

É um marcador inespecífico e indireto de inflamação, refletindo a taxa em que os eritrócitos se precipitam no período de uma hora. Pode encontrar-se elevado na presença de infecção, trauma, malignidade e injúria tecidual/ isquêmica.

4. Procalcitonina

A procalcitonina aumenta nas primeiras 2 a 4 horas do início do processo inflamatório, com pico em 8 a 24 horas e persiste elevada até cessar a inflamação. A procalcitonina é descrita em pneumonia, meningite, celulite e infecções bacterianas. Sua principal aplicabilidade clínica é ajudar a decidir o momento de início e de finalização da antibioticoterapia.

27

Abordagem inicial das intoxicações exógenas agudas

1. Achados clínicos

Principais síndromes toxicológicas	Causas principais
Síndrome anticolinérgica: midriase, agitação, confusão mental, retenção urinária, mucosas secas, diminuição dos ruídos intestinais, vasodilatação periférica, hipertensão; casos mais graves podem resultar em convulsões, hipertermia e insuficiência respiratória.	- Tricíclicos; - Antiparkinsonianos; - Anti-histamínicos; - Antiespasmódicos; - Fenotiazinas.
Síndrome colinérgica: miose, bradicardia, sialorreia, broncorreia, lacrimejamento, diarreia, vômitos, broncoespasmo, sudorese, fasciculações musculares; casos mais graves podem resultar em insuficiência respiratória, PCR, coma e convulsões.	- Carbamatos; - Fisostigmina; - Pilocarpina; - Organofosforados.
Síndrome simpatolítica: bradicardia (no caso de inotrópicos/cronotrópicos negativos) ou taquicardia (no caso de vasodilatadores), hipotensão, vômitos e rebaixamento do nível de consciência. O quadro é sugestivo em pacientes com pouca alteração no sistema nervoso central, mas com importante alteração cardiovascular.	- Alfa e betabloqueadores; - Inibidores do canal de cálcio; - Amiodarona/digital/clonidina.
Síndrome adrenérgica: agitação, sudorese, taquicardia, hipertensão e midriase, arritmias, dor precordial (infarto agudo do miocárdio), emergência hipertensiva, acidente vascular cerebral, hipertermia, rabdomiólise e convulsões. Investigar síntomas de punção (drogas).	- Cocaína/anfetaminas; - Hormônios tireoidianos; - Inibidores da monoaminoxidase; - Derivados de ergotaminas.
Síndrome de hipoatividade: rebaixamento do nível de consciência, hipoatividade, coma e insuficiência respiratória; se miose e bradipneia, pensar em opioides; se síndrome cerebelar e pupila não miótica, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos.	- Opioides; - Benzodiazepínicos; - Álcool; - Anticonvulsivantes.

Principais síndromes toxicológicas	Causas principais
Síndrome dissociativa (alucinógeno): observam-se taquicardia, tremores, hipertensão, hipertermia, midriase, euforia, alucinações e desidratação.	- LSD/fenciclidina; - Ecstasy.
Acidose metabólica (com ânion-gap aumentado): taquipneia intensa, dispneia, bradicardia e hipotensão. Pista para diagnóstico: solicitar gasometria. Outros exames potencialmente úteis para o diagnóstico são lactato arterial, ânion-gap, gap osmolar, urina tipo I, dosagem sérica dos tóxicos.	- Metformina; - Salicilatos (ácido acetilsalicílico): acidose precedida de alcalose respiratória; - Etanol/etilenoglicol; - Acetona/cianeto; - Monóxido de carbono.
Inhalantes (síndrome asfixiante): dispneia, taquipneia, cefaleia, confusão, labilidade emocional, convulsões, náuseas e vômitos; fundo de olho: papiledema e ingurgitamento venoso; podem ocorrer edema cerebral, coma, depressão respiratória, hipotensão, arritmias e edema pulmonar, morte.	- Cianeto; - Gases, vapores; - Monóxido de carbono.
Intoxicação com sangramento: pode causar alteração da coagulação (TP/INR) 24 a 72 horas após a ingestão; pode levar a sangramento em pele, mucosas, trato gastrintestinal, sistema nervoso central, cavidades e articulações.	Antagonistas da vitamina K (alguns venenos para ratos) e varfarina sódica

2. Exames complementares

Na grande maioria das intoxicações, nenhum exame adicional é necessário para o diagnóstico. Entretanto, em algumas, podem ser necessários exames gerais, como hemograma, glicemia, eletrólitos, gasometria, função hepática, função renal, urina etc.

Tóxicos que podem ser dosados

- Antiarrítmicos;
- Barbitúricos;
- Digoxina;
- Etilenoglicol;
- Metanol;
- Paraquat;
- Anticonvulsivantes;
- Teofilina;
- Lítio;
- Paracetamol;
- Salicilatos.

3. Tratamento

Medidas para diminuir a absorção ou aumentar a eliminação dos agentes tóxicos		
Diminuição da absorção	Lavagem gástrica	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia da lavagem gástrica depende do tempo da ingestão do tóxico. Recomenda-se realizar com, no máximo, 1 hora da ingestão; - Sonda nasogástrica de grosso calibre, doses de 100 a 250mL de soro, com retorno do conteúdo até não haver mais retorno de qualquer substância; - Contraindicação: rebaixamento do nível de consciência, substâncias corrosivas (ácidos ou bases), hidrocarbonetos ou suspeita de perfuração ou sangramento no trato gastrintestinal.
	Carvão ativado	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar com, no máximo, 2 horas da ingestão; - Dose 1g/kg de peso (25 a 100g); diluir manitol/água/Soro Fisiológico (SF) a 0,9% (geralmente 8mL de solução para cada grama de carvão) e infundir por sonda nasogástrica; - Contraindicação: rebaixamento do nível de consciência, substâncias corrosivas, hidrocarbonetos ou suspeita de perfuração ou sangramento no trato gastrintestinal, intoxicações por substâncias não absorvidas pelo carvão (álcool, metanol, cianeto, lítio, flúor e etilenoglicol).

Medidas para diminuir a absorção ou aumentar a eliminação dos agentes tóxicos		
Aumento da eliminação	Carvão ativado	<ul style="list-style-type: none"> - Dose inicial: 60 a 100g em SF a 0,9% 250mL; - Doses múltiplas (0,5g/kg de peso), a cada 4 horas; - Indicação: preparações de liberação prolongada, drogas com circulação entero-hepática (carbamazepina, teofilina, fenobarbital etc.).
	Diurese forçada e alcalinização da urina	<ul style="list-style-type: none"> - SF 0,9% 1.000mL a cada 8 ou 6 horas até alcançar diurese de 100 a 400mL/h, para eliminar mais rapidamente álcool, brometo, cálcio, flúor, lítio, potássio e isoniazida; - Alcalinização da urina com bicarbonato de sódio (objetivo: manter pH urinário $>7,5$): usar solução com 850mL de soro glicosado a 5% + 150mL de bicarbonato de sódio 8,4% (150mEq de bicarbonato). Útil para casos de intoxicação por fenobarbital, salicilatos, clorpropamida, flúor, metotrexato e sulfonamidas.
Diálise	Hemodiálise	Indicada para intoxicações por barbitúricos, bromo, etanol, etilenoglicol, hidrateto de cloral, lítio, metais pesados, metanol, procainamida, salicilatos e teofilina
	Hemoperfusão	Indicada para intoxicações por ácido valproico, barbitúricos, carbamazepina, cloranfenicol, disopiramida, fenitoína, meprobamato, paraquat, procainamida e teofilina

28

Tratamento específico das intoxicações exógenas agudas

Intoxicações	Características
Acetaminofeno	Na fase precoce, o paciente apresenta sintomas inespecíficos e, na tardia, pode apresentar necrose hepática. Tratamento com carvão ativado + antídoto via oral (N-acetilcisteína).
Ácidos e álcalis	Quando ingeridos por via oral, causam graves lesões orais, nas vias aéreas, no esôfago, no estômago e no intestino. O tratamento baseia-se em hidratação vigorosa, correção dos distúrbios eletrolíticos, uso de antieméticos, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons e analgesia. Carvão ativado e lavagem gástrica são contraindicados.
Anticolinérgicos	Geram alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) e no sistema nervoso periférico e hiperatividade muscular. O tratamento baseia-se em lavagem gástrica na 1ª hora da ingestão, seguida de carvão ativado. Seu antídoto raramente é utilizado (fisostigmina).
Anticonvulsivantes	Causam depressão do SNC. O tratamento baseia-se no uso de carvão ativado, no suporte clínico e na diálise nos casos de intoxicação grave.
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	Produzem efeitos anticolinérgicos e antiadrenérgicos, a depender da droga utilizada. O tratamento baseia-se em lavagem gástrica e uso de carvão ativado.
Antidepressivos serotonérígicos	Exercem efeitos positivos sobre o SNC e o sistema nervoso periférico. O tratamento baseia-se na lavagem gástrica e no uso de carvão ativado.
Benzodiazepínicos	Levam a síndrome depressora do SNC. O tratamento baseia-se na lavagem gástrica e no uso de carvão ativado. Pode ser utilizado seu antagonista (flumazenil).
Betabloqueadores	Promovem depressão do SNC e distúrbios metabólicos. No tratamento, utiliza-se carvão ativado. A lavagem gástrica não é contraindicada, mas deve-se tomar cuidado ao realizá-la (risco de potencializar a hipotensão).
Bloqueadores dos canais de cálcio	Promovem depressão do SNC, taquicardia ou bradicardia. O tratamento baseia-se na administração de gluconato de cálcio a 10%.
Cocaína e simpatomiméticos	Levam a efeitos no SNC e no sistema cardiovascular. O tratamento baseia-se na administração de benzodiazepínicos e em suporte cardiovascular.
Digoxina	Na intoxicação aguda, leva a taquiarritmias com hipercalemia e, na intoxicação crônica, a bradiarritmias com hipocalêmia. No tratamento, utilizam-se carvão ativado e lavagem gástrica na 1ª hora, associados ao suporte cardiovascular. O anticorpo antidigoxina deve ser utilizado nas arritmias graves.
Inseticidas organofosforados e carbamatos	Agem nos receptores muscarínicos, causando náuseas, vômitos, dor abdominal, incontinências fecal e urinária, sibilos, tosse, hipersalivação, aumento da secreção brônquica, dispneia, sudorese, miose, visão borrada e lacrimejamento. Nos receptores nicotínicos: taquicardia, hipertensão, fasciculações, fraqueza muscular e hipoventilação por paresia dos músculos respiratórios e alterações no SNC, com agitação, confusão, convulsões e coma. O tratamento baseia-se na retirada das roupas do paciente e na lavagem gástrica na 1ª hora, seguidas de carvão ativado. Como antídotos, podem ser utilizadas atropina e pralidoxima.

Intoxicações	Características
Isoniazida	Produz sintomas como náuseas, vômitos, tontura, disartria, letargia e confusão. O tratamento baseia-se na lavagem gástrica de 1ª hora, seguida de carvão ativado.
Lítio	Afeta os rins e o SNC. Para seu tratamento, realizar lavagem gástrica na 1ª hora da ingestão. Nos casos graves, pode ser realizada hemodiálise.
Metanol e etilenoglicol	Produzem depressão do SNC. O ácido fórmico produz acidose metabólica e toxicidade da retina. A lavagem gástrica deve ser indicada apenas na 1ª hora da ingestão, e os antídotos são álcool etílico intravenoso ou fomepizole.
CO	Leva a sintomas como dispneia, taquipneia, cefaleia, labilidade emocional, náuseas, vômitos e diarreia. Tratar com suportes respiratório e hemodinâmico. Nos indivíduos conscientes, usar máscara de O_2 (<i>non-rebreather</i>) ou carboxi-hemoglobina <10%.
Neurolépticos	Geram efeitos extrapiramidais agudos, anticolinérgicos. Tratamento semelhante ao descrito para os anticolinérgicos. Deve-se evitar o uso de fisostigmina.
Opioides	Levam a miosis em paciente com rebaixamento do nível de consciência. Tratar com lavagem gástrica na 1ª hora, seguida de carvão ativado. Seu antídoto é a naloxona.
Salicilatos	Pacientes intoxicados por salicilatos apresentam náuseas, vômitos, sudorese, taquicardia, taquipneia, febre, letargia, tédio, confusão e alcalose respiratória. Realizar lavagem gástrica na 1ª hora, seguida de carvão ativado. Em pacientes graves, pode ser realizada hemodiálise.
Theofilina	Apresentam-se náuseas, vômitos, agitação psicomotora, diaforese, palidez, taquipneia, taquicardia e tremores musculares. Podem ocorrer, ainda, convulsões, depressão respiratória, hipotensão, arritmias, rabdomiólise e coma. Para o seu tratamento, recomenda-se lavagem gástrica na 1ª hora, seguida de carvão ativado.

29

Nutrição

1. Indicações e contraindicações

A Terapia Nutricional (TN – por qualquer via) deve ser instituída nas primeiras 24 a 48 horas, especialmente em pacientes com diagnóstico de desnutrição e/ou evidências de catabolismo intenso, decorrentes do quadro patológico, e quando não houver previsão de ingestão adequada em 3 a 5 dias.

Indicações de suporte nutricional no paciente crítico	
Enteral	<ul style="list-style-type: none"> - Previsão de ingestão oral inadequada nos próximos dias (seja por patologias do trato gastrintestinal alto, por intubação orotraqueal, por distúrbios neurológicos com comprometimento do nível de consciência ou dos movimentos mastigatórios); - Perda de peso não intencional prévia a doença crítica (melhor indicador); - Indicada também nos casos em que o paciente vem com ingestão oral baixa, por anorexia de diversas etiologias.
PARENTERAL	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com contraindicação à terapia enteral, mas com indicação de suporte nutricional; - Pacientes em que o suporte enteral não está sendo suficiente/adequado (sem sucesso em se obter 100% das necessidades calóricas do paciente após 7 a 10 dias com terapia enteral).

Observação: a administração de dieta por sonda nasoenteral não contraindicará a alimentação oral se esta não implicar riscos para o paciente.

Contraindicaciones de suporte nutricional no paciente crítico	
Enteral	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrução intestinal; - Íleo paralítico grave; - Sangramento gastrintestinal alto; - Vômitos e/ou diarreia intratráveis; - Instabilidade hemodinâmica (uso de drogas vasopressoras em doses elevadas, por exemplo, noradrenalin-a >50 a 100µg/min com sinais de baixa perfusão tecidual); - Isquemia gastrintestinal; - Fístula de alto débito; - Anastomose distal ao ponto em que é feita a infusão de dieta.

Contraindicações de suporte nutricional no paciente crítico	
PARENTERAL	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperglicemia grave; - Hiperosmolaridade; - Distúrbios hidroelectrolíticos graves.

2. Abordagem

Meta calórica (Valor Calórico Total – VCT)	25 a 35kcal/kg (iniciar com 20 a 25kcal/kg)
Necessidade proteica	1,2 a 2g/kg/d de proteína, dependendo do estado metabólico
Necessidade de carboidratos	3 a 5g/kg/d (geralmente, 60 a 70% do VCT)
Necessidade de lipídios	30% do VCT, que devem ser fornecidos na forma de lipídios, o que pode se aumentar para até 50% em situações especiais (não se deve fornecer mais de 2g/kg/d ou mais que 60% do VCT na forma de lipídios; em geral, 1g/kg/d)
Necessidade de água	30 a 40mL/kg
Taxa de infusão	<ul style="list-style-type: none"> - Enteral: iniciar com 10 a 30mL/h e progredir. Descontinuar infusão se houver vômitos e/ou resíduo gástrico elevado (>250mL); - Parenteral: iniciar lentamente e progredir.
<i>Observações:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Em pacientes recebendo TN enteral, manter o decúbito elevado (30 a 45°), o que ajuda a prevenir a ocorrência de vômitos, broncoaspiração e pneumonia; - Não há vantagem da posição de sonda pós-pilórica em relação à gástrica para a oferta de nutrientes ao paciente grave. Contudo, pacientes com risco de broncoaspiração ou intolerância gástrica (distensão, refluxo, gastroparesia) podem beneficiar-se da via pós-pilórica associada à infusão contínua controlada em bomba infusora, quando possível, desde que a implementação não retarde o início da TN enteral; - O uso de dietas oligoméricas na nutrição enteral está indicado em pacientes com diarreia persistente, após a exclusão de causas que exijam tratamento específico (medicações hiperosmolares, Clostridium difficile); - Glutamina/arginina/probióticos/ômega-3: não devem ser utilizados rotineiramente em preparações enterais e parenterais para a maioria dos pacientes críticos, devido à ausência de benefícios clínicos comprovados em estudos randomizados. 	

3. Vantagens e desvantagem da nutrição enteral precoce

Vantagens
- Melhora do balanço calórico;
- Melhora dos valores de balanço nutricional;
- Aceleração da transição para dieta oral;
- Diminuição da perda de peso;
- Diminuição do tempo de hospitalização;
- Diminuição da demanda metabólica.
Desvantagem
Alta prevalência de complicações gastrintestinais, principalmente diarreia e gastroparesia

4. Vias para nutrição parenteral

Nutrição parenteral periférica
- Utiliza formulações de baixa osmolaridade;
- Menor aporte de calorias não proteicas;
- Indicações: não disponibilidade de acesso venoso central;
- Risco de flebite; necessária troca frequente do acesso venoso (a cada 72 a 96 horas);
- Tempo de administração: no máximo de 7 a 10 dias;
- Menor risco de complicações mecânicas, metabólicas e/ou infecciosas.

Nutrição parenteral central

- Uso de soluções com elevada osmolaridade;
- Recomenda-se a troca do sistema a cada infusão;
- Maior risco de complicações mecânicas, metabólicas e/ou infecciosas; risco de síndrome de realimentação;
- Indicações: necessidade de nutrição parenteral por tempo maior do que 7 a 10 dias.

Classificação laboratorial do estado nutricional

Dados laboratoriais	Valores de referência	Graus de desnutrição		
		Leve	Moderada	Grave
Albumina (g/dL)	>3,5	3 a 3,5	2,1 a 3	<2
Transferrina (mg/dL)	180 a 400	150 a 180	100 a 150	<100
Linfócitos (mm^3)	>1.500	1.200 a 1.500	800 a 1.200	<800

30

Cuidados com o paciente neurológico na UTI

1. Considerações gerais

O cuidado do paciente neurológico grave admitido na UTI visa principalmente à prevenção de lesões secundárias no Sistema Nervoso Central (SNC), que agregam morbimortalidade ao quadro. Nestes pacientes, observamos a melhora ou piora do quadro neurológico, a depender da evolução da doença de base.

A avaliação do SNC deve ser multimodal, de forma a abranger função, com o próprio exame físico, ou eletroencefalograma (EEG), e perfusão, podendo utilizar a Pressão de Perfusion Cerebral (PPC) ou o Doppler transcraniano, com a finalidade de oferecer uma avaliação fidedigna do quadro. Além disso, realiza-se a monitorização hemodinâmica e respiratória.

É de suma importância a avaliação regular do quadro neurológico nestes pacientes, pois a terapêutica em tempo adequado torna possível a recuperação funcional do paciente.

Causas de lesão secundária no SNC

Intracranianas	- Hematoma;
	- Hipertensão intracraniana;
	- Hidrocefalia;
	- Edema;
	- Vasoespasmo;
	- Lesões vasculares cerebrais;
	- Infecção do SNC;
	- Convulsão;
	- Resposta inflamatória cerebral.
	- Hipotensão;
Sistêmicas	- Hipóxia;
	- Hiper/hipocapnia;
	- Hiper/hipoglicemia;
	- Hiponatremia;
	- Anemia;
	- Febre;
	- Sepse;
	- Coagulopatia.

2. Avaliação neurológica funcional

Podem alterar a função neurológica:

Convulsões;

Intoxicação exógena;

Hipóxia.

Para avaliar função podemos utilizar as seguintes ferramentas:

- **Exame neurológico:** é a ferramenta mais utilizada para avaliação do estado neurológico do paciente e deve compreender nível de consciência e avaliação de reflexos do tronco cerebral, dando atenção especial a estruturas neurológicas em risco. Em ambiente de UTI, o exame pode apresentar limitações, tanto pelo quadro clínico do paciente quanto pela terapêutica aplicada, que muitas vezes envolve intubação orotraqueal, sedação e polifarmácia;

Nível de consciência	Avaliação funcional do tronco cerebral			
	Reflexos	Aferência	Eferência	Fatores de confusão
Avaliação por escala numérica (preferencialmente a escala de coma de Glasgow), com documentação do resultado de cada item avaliado e a descrição de sinais localizatórios encontrados (paresias, parestesias)	Fotomotor	II	III	Bloqueio neuromuscular prolongado.
	Oculocefálico	VIII	III, IV	Auxilia a diferenciar síndrome de <i>locked-in</i> de morte encefálica.
	Corneano	V	VII	--
	Nauseoso	IX	IX, X	Intubação orotraqueal
	Tosse	X	X, vias cervicais	Mais bem avaliado por aspiração traqueal.

- **EEG:** é necessária a monitorização de diversos canais para reproduzir a atividade elétrica cortical. As ondas resultantes do traçado devem ser avaliadas em amplitude (voltagem) e frequência, sendo, então, classificadas em ondas delta, teta, alfa e beta. Na monitorização, ele permite identificar crises convulsivas subclínicas, atividade metabólica, bem como processos isquêmicos (mesmo agudos, não visíveis à Tomografia Computadorizada - TC) ou ainda uso como índice prognóstico na encefalopatia anóxica.

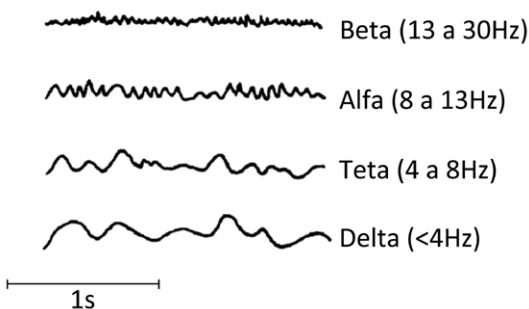


Figura 1 - Tipos de ondas elétricas do eletroencefalograma

- **O EEG também é útil para a monitorização da sedação:** o BIS (índice bispectral) avalia espectro, dominância de tempo e alcance espectral, a partir de uma escala de zero a 100. Valores próximos a 100 correspondem a despertar, enquanto que, entre 20 e 40, indicam hipnose profunda. Ondas:
 - Delta e teta: aparecem na anestesia profunda, coma, distúrbios metabólicos e intoxicações;
 - Alfa: paciente alerta, porém com olhos fechados. Podem aparecer em sedação superficial ou coma;
 - Beta: pacientes concentrados ou levemente sedados.
- **Potenciais evocados:** corresponde ao registro de atividade elétrica evocada a partir de estímulos externos sensoriais (auditivos, visuais ou elétricos) ou motores (elétrico ou magnético). O potencial evocado permite avaliar a integridade funcional da via testada e suas estruturas, além de auxiliar no prognóstico em pacientes comatoso e de morte encefálica.

3. Avaliação neurológica metabólica

A avaliação metabólica deve ser acompanhada da funcional, visto que essa, por si só, não indica lesão necessariamente: é necessário uma queda maior que 50% na perfusão para oferecer disfunção neuronal. A determinação do fluxo sanguíneo cerebral é importante, principalmente em trauma de crânio e isquemia cerebral. Os métodos utilizados são *Doppler* transcraniano e monitorização de oferta e consumo cerebral:

- **Doppler transcraniano:** as ondas da ultrassonografia são utilizadas para estimar o fluxo sanguíneo cerebral nas artérias da base do crânio e carótidas internas. É importante para detecção de vasoespasmo (muito específico, porém pouco sensível) e morte encefálica (fluxo sistólico intracraniano de pequena intensidade e fluxo retrógrado na fase diastólica). A sensibilidade para morte encefálica está acima de 90% e a especificidade é de 100%;
- **Monitorização de oferta e consumo cerebral:** a oferta adequada de oxigênio é importante para preservar o funcionamento cerebral. A monitorização é feita de maneira indireta, a partir da saturação venosa de bulbo jugular (SjO_2) ou da pressão intracraniana (PIC);
- **Saturação venosa de bulbo de jugular:** pode ser feita a partir de amostras ou cateteres de fibra óptica. Valores normais são entre 55 e 75%. A redução nesta porcentagem indica menor extração de O_2 ;

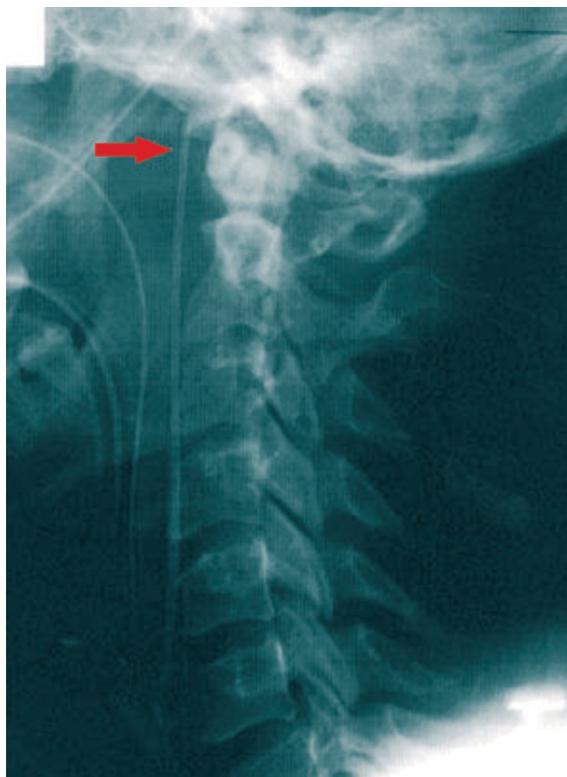


Figura 2 - Posicionamento correto da ponta do cateter de monitorização da SjO_2 (linha do mastoide ou borda superior de C-1)

- **Pressão intracraniana:** o valor normal da PIC é menor do que 10mmHg. Valores acima de 20mmHg por mais de 10 minutos necessitam de avaliação e, provavelmente, de tratamento. Na interpretação de seus valores, devemos sempre considerar os exames clínicos e tomográficos, além da medida da PPC, que é a diferença entre a Pressão Arterial Média (PAM) e a PIC. A monitorização é feita a partir de cateteres, que podem ser alocados em ventrículos, subaracnóideo, epidural e intraparenquimatoso e são conectados a transdutores de pressão. No trauma cruentoencefálico, as indicações da monitorização da PIC são: Glasgow <9 com TC de crânio anormal (hematomas, contusões, edema, compressões) e Glasgow <9 com TC de crânio normal associado a 2 ou mais dos seguintes critérios:

- Idade >40 anos;
- Pressão arterial sistólica <90mmHg;
- Postura anormal.

A monitorização é interessante, pois permite diagnóstico precoce de hipertensão intracraniana.

- **Pressão de perfusão cerebral:** PPC = PAM - PIC. O alvo para a PPC é >60mmHg. Quando a PPC tem níveis menores que o alvo, é possível otimizá-la com uso de cristaloides e/ou drogas vasoativas (noradrenalina);
- **Capnometria:** a pCO_2 elevada leva a vasodilatação, enquanto que sua queda gera vasoconstricção. Por este motivo, a pCO_2 deve ser monitorada, mantendo-a em torno de 35mmHg, no entanto, podemos regulá-la, a depender do efeito desejado.

Parâmetros desejáveis

- PAM = 90 e 110mmHg;
- PVC = 8 a 15cmH₂O ou PCP >10mmHg;
- paCO_2 = 35mmHg;
- paO_2 >95mmHg ou SatO_2 >96%;
- SjO_2 = 55 a 75%;
- PIC <20mmHg;
- PPC >60mmHg;
- Hemoglobina >10g/dL ou hematocrito >30%.

PCP: Pressão Capilar Pulmonar; PVC: Pressão Venosa Central.

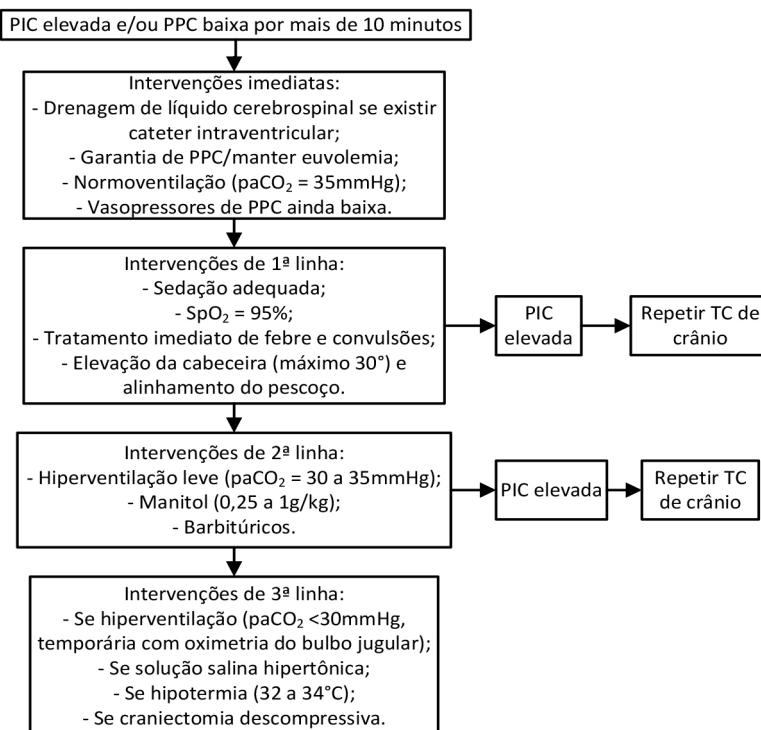


Figura 3 - Manejo de pacientes com hipertensão intracraniana

PNEUMOLOGIA



31

Bases anatômicas da respiração

O sistema respiratório tem, como principal função, promover as trocas gasosas. Esse processo envolve uma série de estruturas que coordenam a respiração, como o tronco cerebral, sede do centro respiratório, e os músculos da caixa torácica, além de quimiorreceptores do sistema vascular.

1. Estrutura do trato respiratório

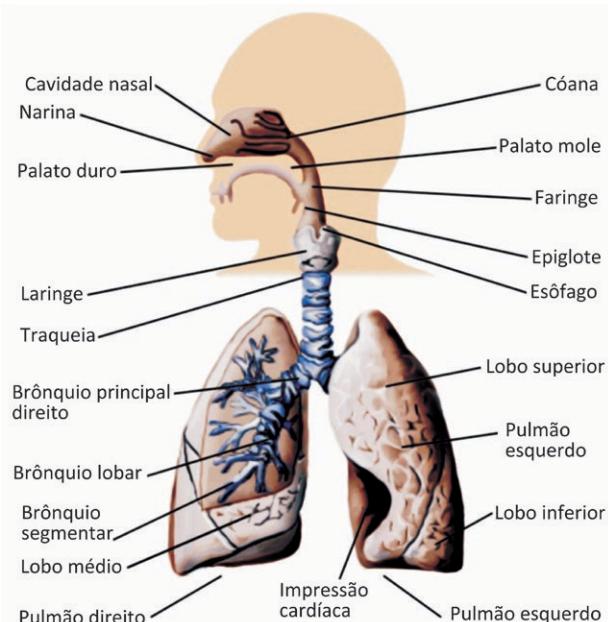


Figura 1 - Anatomia básica do sistema respiratório

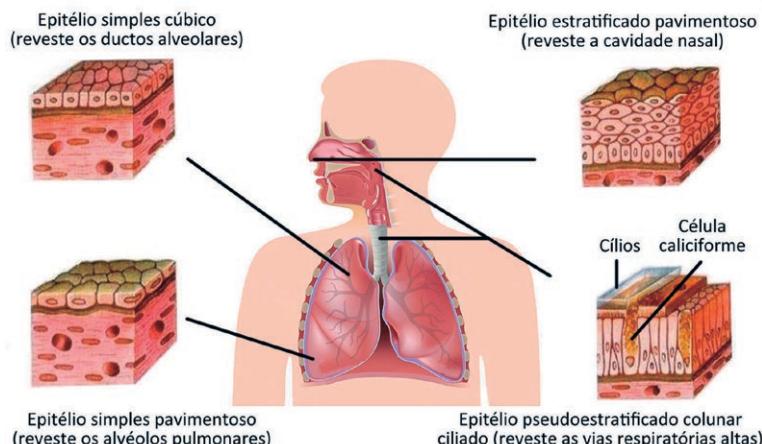


Figura 2 - Vários tipos de tecidos epiteliais encontrados no sistema respiratório

2. Vias aéreas condutoras

Segmento condutor

- Transportar o ar;
- Rica rede mucociliar;
- Epitélio menos espesso à medida que as vias aéreas se bifurcam (os bronquíolos distais são mais suscetíveis à lesão tóxica ou infecciosa – bronquiolite);
- Sistema de bifurcação progressiva (redução da velocidade do ar, fluxo aéreo mais lento e laminar, importante na troca alveolar);
- Sistema imunológico ativo em toda a submucosa.

3. Brônquios e bronquíolos respiratórios

Principais mudanças do segmento condutor das vias aéreas intratorácicas

- Epitélio cuboide diferenciando-se de células alveolares tipo I, que revestirão os alvéolos;
- Desaparecimento de células produtoras de muco (*goblet cells*) e surgimento de outro tipo de célula secretora, denominada célula clara. Em tabagistas, as células produtoras de muco podem permanecer, devido ao insulto crônico nas vias aéreas;
- Formação de uma rica rede de células dendríticas, importantes na função imunológica, o que permite uma notável mudança nas defesas respiratórias: um paralelo de redução da produção de muco com aumento das funções imunológicas;
- Mudança importante no sistema vascular, passando para uma irrigação via artéria pulmonar/capilares pulmonares, diferentemente dos segmentos condutores que apresentavam irrigação via artérias brônquicas – ramos da aorta.

O brônquio principal direito é o principal local de broncoaspirações, devido à sua posição mais verticalizada, em relação ao brônquio principal esquerdo.

4. Alvéolo

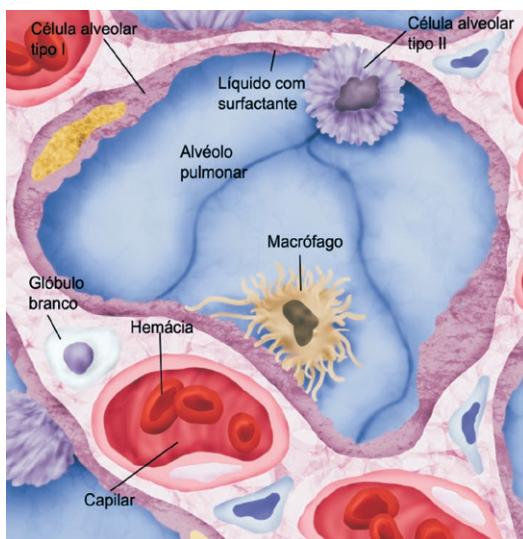


Figura 3 - Relação entre o alvéolo pulmonar e o capilar pulmonar

Célula alveolar tipo I ou pneumócito tipo I, de aspecto escamoso com funções de revestimento;

Célula alveolar tipo II ou pneumócito tipo II, responsável pela síntese, pelo armazenamento e pela secreção da substância surfactante que reveste a parede alveolar. O surfactante reduz a tensão superficial, uma força que se desenvolve na transição líquido-gás e tende a reduzir o tamanho e a potência alveolares, impedindo o colabamento alveolar na expiração e facilitando a sua expansão na inspiração.

Dois sistemas são responsáveis pela eliminação de partículas e pelo efeito microbicida:

- **Resposta inata (imediata):** que produz uma resposta inflamatória no local, com apoptose de neutrófilos e tentativa de limitação do processo inflamatório;
- **Resposta específica:** com estimulação de linfócitos, para gerar uma resposta imune mais específica, via células citotóxicas e produção de imunoglobulinas.

5. Anatomia macroscópica pulmonar

Os pulmões são revestidos pela pleura, que apresenta 2 finos folhetos, parietal e visceral, separados por um espaço virtual, o espaço pleural, que contém uma pequena quantidade de fluido seroso com a função de permitir a movimentação livre dos folhetos durante o ciclo respiratório.

No pulmão direito, a ordem das estruturas é BAV (Brônquio-Artéria-Veia), enquanto no pulmão esquerdo é ABV (Artéria- Brônquio-Veia).

Segmentos broncopulmonares

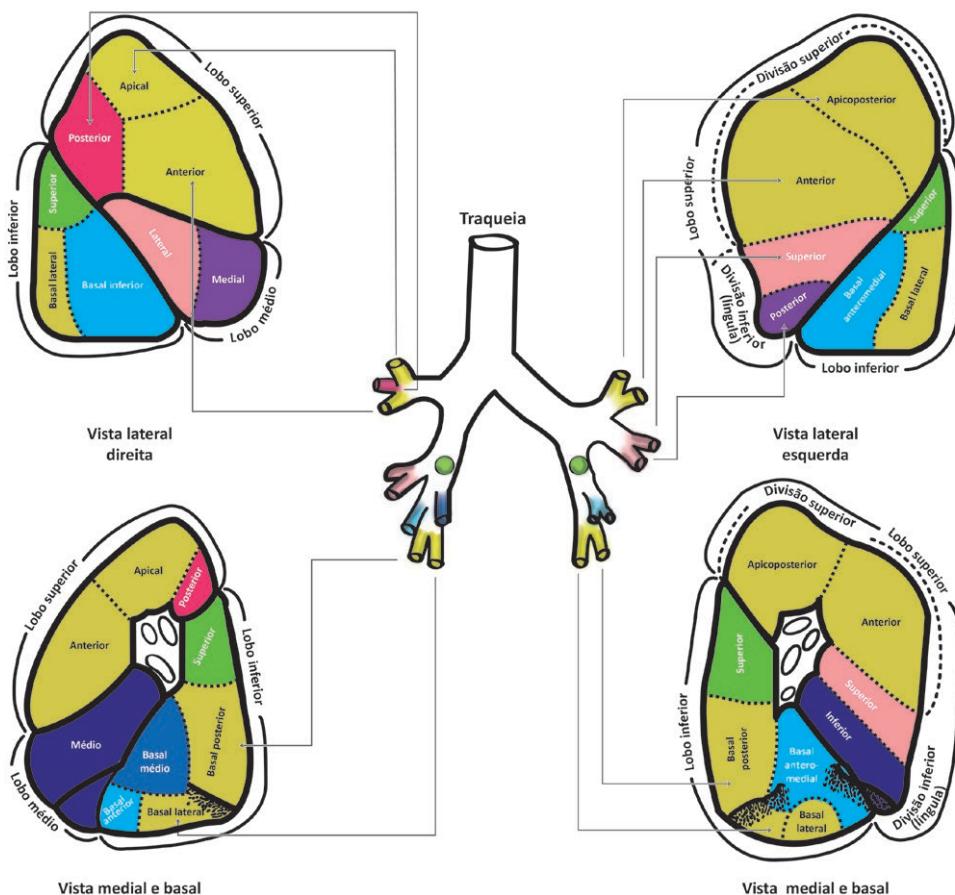


Figura 4 - Divisão dos lobos pulmonares e sua segmentação

32

Sinais e sintomas respiratórios

Algumas manifestações clínicas do sistema respiratório carregam consigo importantes informações patogênicas, sendo muito valioso compreender alguns detalhes para facilitar a abordagem diagnóstica. São elas: tosse, dispneia, hemoptise e cianose.

1. Tosse

Tosse representa o principal mecanismo de defesa das vias aéreas. É definida como uma manobra expiratória forçada contra a glote fechada, promovendo um som característico.

O melhor parâmetro para classificar a tosse e facilitar a investigação diagnóstica é o seu tempo de duração (Tabela).

Classificação e causas mais comuns de tosse		
Tipos	Definições	Causas mais comuns
Aguda	Até 3 semanas	- Infecções de vias aéreas superiores ou inferiores; - Exposição a alérgenos e irritantes; - Exacerbações de doenças respiratórias.
Subaguda	Entre 3 e 8 semanas	Tosse pós-infecciosa
Crônica	Mais de 8 semanas	- Uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina; - Tabagismo; - Hiper-reactividade brônquica; - Tosse reativa das vias aéreas superiores; - Doença do refluxo gastroesofágico.

2. Dispneia

Dispneia é definida como a percepção desconfortável ou desagradável da respiração. Ainda que represente uma queixa subjetiva, é fundamental caracterizar a queixa de forma objetiva, considerando o grau de limitação para atividades. A seguir, a classificação MRC (*Medical Research Council*) modificada da dispneia:

Graus de dispneia	Esforço físico
0	"Tenho falta de ar para realizar exercício intenso".
1	"Tenho falta de ar quando apresso o passo, subo escadas ou ladeira".
2	"Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar do que outras pessoas de minha idade".
3	"Preciso parar muitas vezes por falta de ar quando ando aproximadamente 100 metros, ou em poucos minutos de caminhada em terreno plano".
4	"Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho".

São descritas na Tabela a seguir algumas características da dispneia referida pelo paciente que podem ser úteis na determinação da etiologia. Seguem tipos específicos de dispneia:

Denominações	Características	Causas
Ortopneia	Piora com o decúbito dorsal. Ocorre por queda da complacência pulmonar (capacidade do pulmão de se expandir) em paciente com congestão, por aumento da pressão hidrostática intravascular sobre as regiões posteriores do pulmão, abaixo do coração; pode acontecer, também, por dificuldade mecânica devido à mudança da conformação abdominal e por paralisia do diafragma.	Insuficiência cardíaca, paralisia diafragmática, traqueomalácia, obesidade, e menos comum em doença pulmonar obstrutiva crônica e asma grave
Platipneia	Piora com o ortostatismo e melhora com o decúbito dorsal. Ao monitorizar a oximetria, há dessaturação ao ficar de pé, condição chamada de ortodeóxia. Ocorre por aumento do fluxo sanguíneo nas bases pulmonares com o ortostatismo, local frequente de localização de fistulas pulmonares.	Fístula arteriovenosa pulmonar, síndrome hepatopulmonar
Trepopneia	Dispneia ao deitar-se de lado. Geralmente, ocorre por redução da complacência torácica por um volumoso derrame pleural contralateral, o que dificulta a expansão do pulmão sadio.	Derrame pleural maciço contralateral
Dispneia paroxística noturna	Dispneia que surge subitamente durante a noite, após tolerar inicialmente bem o decúbito (o que a diferencia da ortopneia); melhora quando o indivíduo se senta ou se põe de pé. Ocorre por reabsorção do edema periférico durante a noite, promovendo hipervolemia sistêmica e pulmonar. O principal diagnóstico diferencial é com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, na qual o indivíduo terá relato de despertar súbito com desconforto respiratório e sensação de sufocamento ou afogamento, o que decorre de aspiração de saliva. Neste caso, estarão ausentes dados adicionais que sugiram doença ventricular esquerda.	Insuficiência ventricular esquerda



3. Hemoptise

A hemoptise consiste na expectoração de sangue originário do trato respiratório, ou isoladamente como sangue, ou como estrias de sangue (hemoptoicos). Existem classificações na literatura para estimar a gravidade, geralmente com base no volume expectorado; uma das mais aceitas considera sangramentos superiores a 100mL/24 horas como maciços e ameaçadores à vida. A hemoptise deve ser diferenciada, na investigação inicial, dos sangramentos oriundos das vias aéreas superiores e do trato gastrintestinal alto.

A - Principais causas

- Infecções do trato respiratório (traqueobronquite, pneumonia, tuberculose, abscesso pulmonar);
- Insuficiência cardíaca;
- Vasculite;
- Outras: bronquiectasias, malformações arteriovenosas, corpo estranho nas vias aéreas, distúrbios hemorrágicos, trauma, lesão durante um procedimento médico, embolia pulmonar, tumor.

B - Diagnóstico

A história clínica é fator importante na investigação da etiologia da hemoptise. Tempo de duração, sintomas sistêmicos associados e história de tabagismo são dados que sempre devem ser verificados. Dentre os exames complementares, a radiografia desempenha papel central: recomenda-se que pacientes jovens, com hemoptise não maciça por menos de 7 dias e com radiografia normal, recebam tratamento antimicrobiano por provável traqueobronquite complicada. Para casos que não preencham esses critérios, ou aqueles com piora progressiva, indica-se investigação adicional.

Hematórito, coagulograma, testes de função renal, sedimento urinário e pesquisa de BAAR no escarro devem ser solicitados, além de tomografia de tórax de alta resolução e/ou broncoscopia; atualmente, a maioria dos autores recomenda a priorização da tomografia como método diagnóstico em detrimento da broncoscopia, exceção feita aos casos com repercussão hemodinâmica, em que a broncoscopia apresenta papel terapêutico relevante.

C - Tratamento

O tratamento será direcionado à causa-base. Em situações de sangramento importante, podem ser necessários intubação seletiva (isolando o pulmão com sangramento), broncoscopia (tamponamento com balão, lavagem com solução salina gelada, eletrocauterização e instilação de vasoconstrictores), arteriografia com embolização de artérias brônquicas ou mesmo abordagem cirúrgica.

4. Cianose

A cianose denota uma coloração azulada da pele e decorre de concentração elevada de hemoglobina reduzida – não ligada ao oxigênio/desoxi-Hb – no sangue periférico.

Concentrações acima de 5g/dL de hemoglobina reduzida são capazes de gerar cianose. Esse detalhe é interessante e tem uma implicação clínica: para um mesmo grau de doença, é mais provável que um indivíduo com poliglobulia fique cianótico do que um paciente com anemia, já que haverá menor concentração plasmática de desoxi-Hb (Hb reduzida) no último caso e, portanto, menor cianose.

Parâmetros	Cianose central	Cianose periférica
Fisiopatologia	Doença cardiopulmonar, culminando com déficit na oxigenação do sangue no capilar pulmonar	Ocorre aumento da extração de oxigênio pelos tecidos periféricos.
Localização	Generalizada – pele e mucosas	Pode ser localizada ou generalizada. Geralmente, poupa a mucosa oral.
Melhora com oxigênio	Possível melhora – dependente da gravidade	Nunca melhora.

33

Fisiologia respiratória e provas de função pulmonar

1. Provas de função pulmonar

A - Definições

Algumas definições são importantes para a interpretação dos exames (Figura 1):

- **CPT – Capacidade Pulmonar Total:** volume que permanece nos pulmões ao final de uma inspiração máxima;
- **CVF – Capacidade Vital Forçada:** volume máximo exalado com esforço máximo, após uma inspiração forçada máxima;
- **VEF1 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo:** volume exalado no 1º segundo, durante a manobra de CVF;
- **VEF1/CVF – razão entre o VEF1 e a CVF:** porcentagem da capacidade vital expirada no 1º segundo do exame;
- **VR – Volume Residual:** volume que permanece nos pulmões após uma expiração máxima;
- **PFE – Pico de Fluxo Expiratório:** fluxo máximo de ar durante a manobra de CVF (também denominada Fluxo Expiratório Forçado máximo – FEF_{máx});
- **FEF 25 a 75%:** Fluxo Expiratório Forçado médio de um determinado período, obtido durante a CVF.

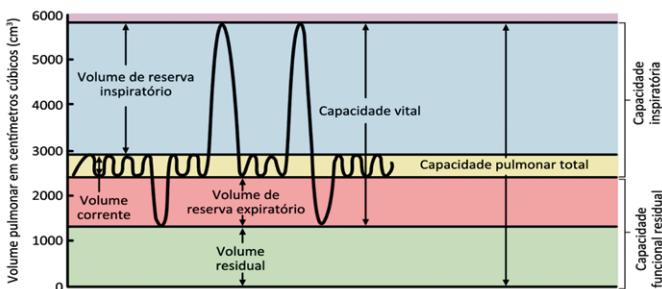


Figura 1 - Volumes e capacidades respiratórias

B - Interpretação da espirometria

A Figura 2 apresenta, esquematicamente, a abordagem prática da espirometria.

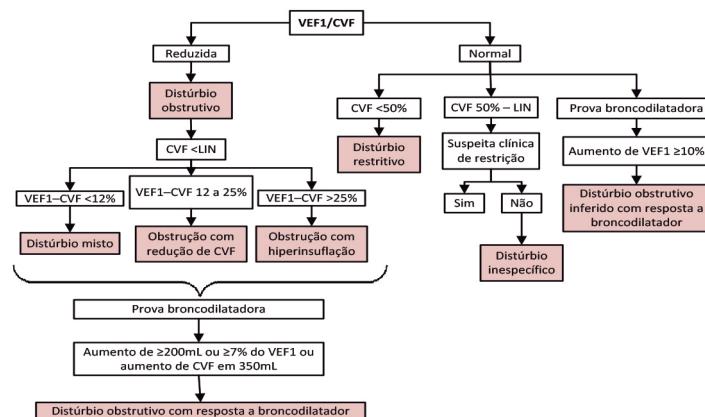


Figura 2 - Interpretação geral da espirometria



a) Causas de distúrbio obstrutivo

A principal característica é a redução da relação VEF1–CVF. As principais causas são asma, DPOC, bronquiolites, bronquietasias, obstrução mecânica das vias aéreas (corpo estranho, estenose da traqueia).

b) Causas de distúrbio restritivo

- O que define um distúrbio restritivo é a redução da CPT. A espirometria não é capaz de medir o volume residual e, assim, não mensura a CPT; dessa maneira, não tem a capacidade de definir a presença de restrição. O método ideal para o diagnóstico inequívoco de restrição é a plethysmografia;
- Em algumas situações, no entanto, a espirometria pode sugerir fortemente a presença de restrição: CVF inferior a 50% do previsto com VEF1–CVF normal; reduções menos expressivas da CVF (50 a 65%), com VEF1–CVF normal e FEF 25 a 75%/CVF acima de 150%;
- Imagine o seguinte cenário: um paciente com espirometria demonstrando VEF1–CVF normal (ou seja, aparentemente sem obstrução), com VEF1 e CVF reduzidos (65% do esperado, por exemplo). Que distúrbio está presente? Nesses casos, denominamos a anormalidade como distúrbio inespecífico, pois não é possível, com a espirometria, afirmar que se trate de algum distúrbio específico;
- As principais causas são as doenças pulmonares fibrosantes (fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica etc.) e a restrição extrapulmonar (derrame pleural, obesidade etc.).

c) Causas de distúrbio misto

A possibilidade de distúrbio misto surge em casos de VEF1 e VEF1–CVF baixos, mas com redução relevante da CVF. Nessa situação, o ideal é a plethysmografia para definir se a redução da CVF decorre apenas de distúrbio obstrutivo (por aprisionamento de ar) ou de concomitância de restrição.

C - Prova broncodilatadora

- A resposta ao broncodilatador é avaliada por meio da variação (pré e pós) do VEF1 e da CVF;
- Variação expressa como a diferença absoluta entre VEF1 pré e pós-broncodilatador: em geral, considera-se boa resposta um aumento de mais de 200mL (0,2L) ou de 7% (este critério pode variar entre diretrizes: 7% do valor previsto para sexo e idade ou 12% do valor obtido pré-broncodilatador pelo indivíduo), em relação ao valor previsto para o indivíduo (basta subtrair o valor percentual do VEF1 pós-broncodilatador daquele pré-broncodilatador);
- A doença que mais se associa à resposta a broncodilatadores é a asma, embora até 30% dos pacientes com DPOC também apresentem essa característica. Cuidado: a ausência de resposta ao broncodilatador não afasta asma, assim como sua presença não exclui DPOC;
- Distúrbios restritivos, por definição, não apresentam resposta a broncodilatador.

2. Troca gasosa – avaliação

Avaliação da oxigenação e do oxigênio (O_2)

Determinantes da oxigenação e da paO_2	FiO ₂ , pressão atmosférica, difusão na membrana alveolocapilar e relação V–Q	
Avaliação da oxigenação	<ul style="list-style-type: none"> - SatO₂ > 90 a 92%; - $paO_2/FiO_2 > 300$ ou $paO_2 > 60$ mmHg em ar ambiente ($FiO_2 = 0,21$); - Diferença alveoloarterial de oxigênio ($DAaO_2$) = $135 - (paO_2 + paCO_2)$; - Valor normal em ar ambiente: inferior a 15mmHg – se alterado, indica distúrbio V/Q ou de difusão. 	
Diagnósticos	Lesão pulmonar aguda	$paO_2/FiO_2 < 300$
	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)	$paO_2/FiO_2 < 200$ (com pressão capilar pulmonar normal)
	Insuficiência respiratória	<ul style="list-style-type: none"> - Desconforto respiratório; - $paO_2 < 60$ mmHg; - $paCO_2 > 50$ mmHg com pH < 7,3.

Avaliação da oxigenação e do oxigênio (O_2)		
Causas de insuficiência respiratória	Hipoventilação	Acidente vascular cerebral, doenças neuromusculares, intoxicação exógena
	Distúrbio ventilação-perfusão (V/Q) - efeito shunt	Áreas bem perfundidas, mas mal ventiladas – atelectasia, pneumonia, congestão pulmonar, hemorragia alveolar
	Distúrbio ventilação-perfusão (V/Q) - efeito espaço morto	Áreas bem ventiladas, mas mal perfundidas – queda aguda do débito cardíaco (insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico), tromboembolismo pulmonar nas fases iniciais
	Distúrbio ventilação-perfusão (V/Q) - shunt verdadeiro	Comunicações intraventriculares, fistulas A-V, SDRA e tromboembolismo pulmonar em fases avançadas
	Alterações na difusão	Espessamento da membrana alveolocapilar: doenças pulmonares intersticiais, edema pulmonar

Insuficiência respiratória tipo II – hipercápnica		
Determinantes da ventilação e da $paCO_2$	Bulbo cerebral, diafragma e músculos respiratórios torácicos, frequência respiratória, volume corrente, espaço morto	
Avaliação da ventilação	- FR = 12 a 20lpm; - $paCO_2$ geralmente bastante elevada (>50mmHg), com diferença alveoloarterial de oxigênio normal.	
Diagnóstico	Hipoventilação que tem como característica elevação da $paCO_2$ desproporcional à queda da paO_2 por não ocorrer ventilação adequada (caracteristicamente, a $DAaO_2$ é normal)	- $paCO_2$ >50mmHg; - pH <7,3; - $DAaO_2$ normal; - $SatO_2$ corrige-se com pouca oferta de oxigênio.
Causas de hipercapnia	Diminuição da FR	Opioides, benzodiazepínicos, barbitúricos, hiponatremia, hipoglicemia, HIC, apneia do sono, neoplasia do sistema nervoso central, meningite, encefalite, trauma craniocéfálico
	Diminuição do volume corrente	Trauma medular ou torácico, hipocalémia, miastenia, distrofia muscular, obesidade, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré, bloqueador muscular, tétano, poliomielite

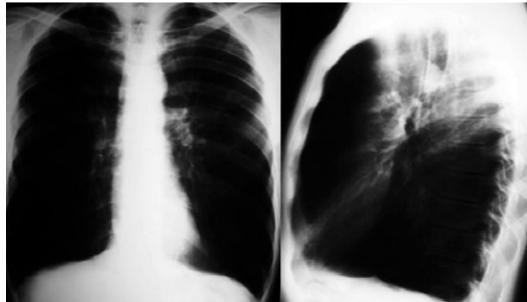
Insuficiência respiratória hipoxêmica		
Diagnósticos	- Hipoxemia; - Hipercapnia possivelmente em fases avançadas, habitualmente em valores de $paCO_2$ <60mmHg; - Geralmente, aumento da $DAaO_2$.	
Características dos distúrbios	Distúrbio V/Q – espaço morto	- paO_2 : reduzida; - $paCO_2$: raramente elevada; - $DAaO_2$: aumentada; - Melhora com O_2 : boa.
	Distúrbio V/Q – espaço shunt	- paO_2 : reduzida; - $paCO_2$: raramente elevada; - $DAaO_2$: aumentada; - Melhora com O_2 : razoável.
	Distúrbio V/Q – shunt verdadeiro	- paO_2 : reduzida; - $paCO_2$: raramente elevada; - $DAaO_2$: aumentada; - Melhora com O_2 : muito ruim.
	Distúrbio de difusão	- paO_2 : reduzida; - $paCO_2$: raramente elevada; - $DAaO_2$: bem aumentada (>40mmHg); - Melhora com O_2 : razoável.
Tratamento	- Tratar causa-base; - Ofertar oxigênio necessário para manter $SatO_2$ >90%;	
	- Suporte intensivo: considerar ventilação não invasiva ou invasiva.	

34

Radiografia de tórax

- Padrões de imagem à radiografia

A - Hiperinsuflação

Hiperinsuflação	
Causa	Doença pulmonar obstrutiva crônica, asma avançada ou crise asmática grave, bronquiolites
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da trama vascular; - Aumento dos espaços intercostais; - Retificação das cúpulas diafragmáticas; - Redução da área cardíaca (<10,5cm); - Aumento do diâmetro anteroposterior do tórax; - Aumento do espaço retroesternal (>4,5cm); - Hipertransparência em campos pulmonares.
Imagen	

B - Infiltrados

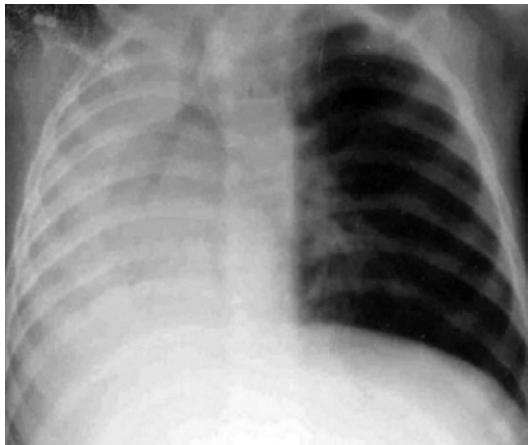
Alveolares	
Causa	Pneumonia bacteriana, pneumonia eosinofílica, pneumonia em organização criptogênica, neoplasias, síndrome do desconforto respiratório agudo, hemorragia alveolar, infarto pulmonar
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Opacidade homogênea (consolidação lobar) ou heterogênea; - Pode ser localizada ou multilobar; - Sinal "da silhueta" pode auxiliar na localização: se houver apagamento da borda cardíaca direita, no lobo médio; se apagamento da borda cardíaca esquerda, na língula; - Sinal do broncograma aéreo confirma localização pulmonar da consolidação; - Sinal de Hampton: infiltrado periférico com a base voltada para a periferia e o ápice para o hilo – visto no infarto pulmonar associado a embolia pulmonar.
Imagen	<p>Infiltrado alveolar no lobo médio:</p> 

Intersticiais

Causa	Doenças pulmonares intersticiais (inflamatórias ou infeciosas), edema cardiogênico, linfangite, doença miliar
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Pode ser reticular, nodular ou reticulonodular; pode ser difuso ou localizado; - O padrão de acometimento regional pode ser útil na definição diagnóstica: silicose e sarcoidose têm predileção por segmentos superiores; asbestose e fibrose pulmonar idiopática, pelos inferiores.
Imagen	Infiltrado intersticial reticular com predomínio nas bases e na periferia: 

C - Atelectasia

Atelectasia

Causa	Obstrução de via aérea intrínseca ou extrínseca – neoplasias, linfonodos, corpo estranho, muco
Características	Redução do volume da região afetada, geralmente com efeito de tração sobre estruturas adjacentes
Imagen	Atelectasia total do pulmão direito – tração de estruturas mediastinais para o lado da lesão: 

D - Derrame pleural

Derrame pleural

Causa	Acúmulo anormal de líquido no espaço pleural – diversas etiologias
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Opacidade homogênea localizada; - Pode ser livre – respeita a gravidade, com conformação em parábola; apagamento/borramento de seios costofrênicos “sinal do menisco”; - Pode ser loculado – simula uma massa.

Derrame pleural

Derrame pleural livre à esquerda – conformação “em parábola”:

**Imagen****E - Pneumotórax****Pneumotórax**

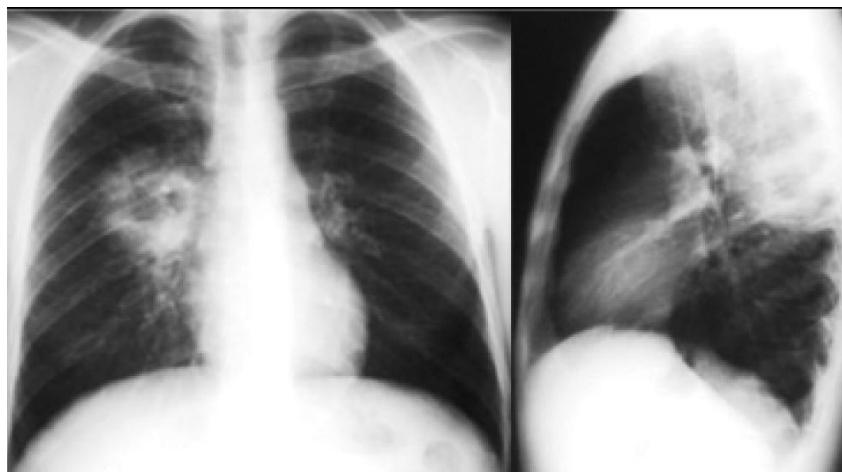
Causa	Traumático ou espontâneo; primário (ausência de doença prévia) ou secundário (doença pulmonar prévia)
Características	Ausência de trama vascular no lado afetado
Imagen	Pneumotórax à esquerda em um paciente com doença intersticial – observar o infiltrado intersticial micronodular difuso:

**F - Cavitação****Cavitação**

Causa	Tuberculose, neoplasia, abscesso pulmonar
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Na tuberculose, os segmentos superiores são mais acometidos; na neoplasia, o segmento anterior do lobo superior; no abscesso, os segmentos posteriores; - No abscesso, é frequente o encontro de nível líquido; - A presença de massa no interior da cavidade pode denotar colonização fúngica – aspergiloma.

Cavitação

Abscesso pulmonar com cavitação localizada em segmento posterior:



Imagem

G - Nódulos e massas**Nódulos**

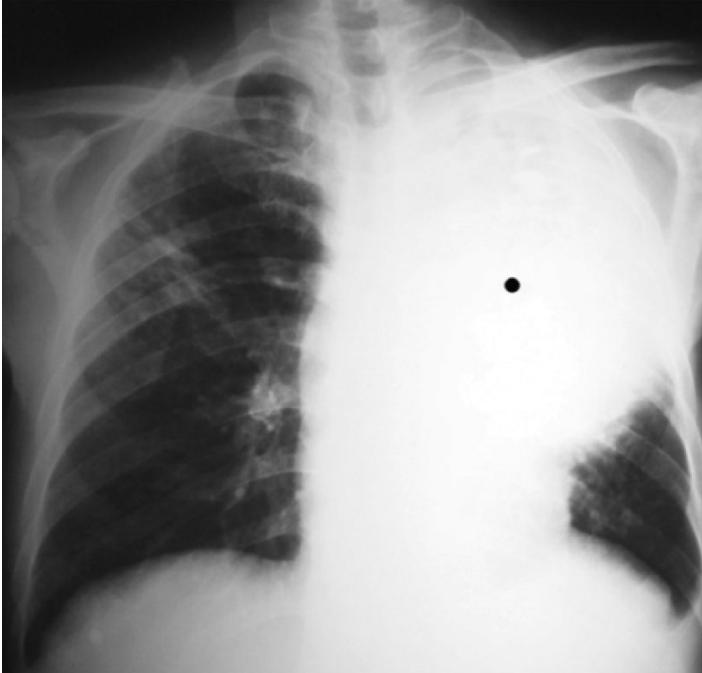
Causa	Neoplasia maligna, doenças inflamatórias, granuloma residual, fistula arteriovenosa
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão arredondada, circundada por parênquima, com menos de 3cm de diâmetro; - Diversas características são úteis para a caracterização de malignidade: bordas, tamanho, padrão de calcificação; - Nódulos múltiplos podem denotar metástases pulmonares (mais comuns em bases).

Nódulos pulmonares em indivíduo com metástase pulmonar:



Imagem



Massas	
Causa	Neoplasia maligna (a mais comum)
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão arredondada, com mais de 3cm de diâmetro; - A análise do centro da lesão pode auxiliar na determinação da localização: se o centro virtual estiver dentro do pulmão, provavelmente será lesão parenquimatosa; se estiver fora, mediastinal.
Imagen	<p>Massa pulmonar com centro virtual (ponto negro) projetado sobre o pulmão esquerdo, denotando lesão parenquimatosa:</p> 

H - Mediastino

Compartimentos	Limites	Etiologias
Mediastino anterior	Borda esternal até borda anterior do coração e traqueia	Timoma, bório tireoidiano, teratoma e “terrível” linfoma (os 4 “Ts” do mediastino)
Mediastino médio	Borda anterior do coração até ligamento longitudinal anterior da coluna	Adenomegalia, aneurisma vascular, cisto broncogênico
Mediastino posterior	Ligamento longitudinal anterior da coluna até limite torácico posterior	Tumores neurogênicos (neuroblastoma, neurofibroma, schwannoma)

35

Asma

1. Introdução e definições

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, com limitação variável do fluxo aéreo intrapulmonar generalizado, cujas principais manifestações são dispneia, tosse, sibilos e opressão torácica, que podem ser reversíveis espontaneamente ou com medicamentos.

2. Diagnóstico

Clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas episódicos (dispneia, tosse, chiado no peito, opressão torácica); - História de asma familiar ou na infância; - Sintomas sazonais; - Piora dos sintomas à noite ou melhora espontânea ou com uso de broncodilatadores; - Melhora expressiva com corticoides.
Funcional	<ul style="list-style-type: none"> - A anormalidade classicamente encontrada na asma é a presença de distúrbio obstrutivo, com resposta significativa ao broncodilatador conforme algum dos critérios: <ul style="list-style-type: none"> · Aumento de 200mL e 12% do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) de seu valor pré-broncodilatador; · Aumento de 200mL de seu valor pré-broncodilatador e 7% do valor previsto do VEF1; · Aumento ao longo do tempo de 20% de VEF1 após intervenção medicamentosa ou espontaneamente; · Variação acima de 20% do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) entre dia e noite; · Teste de broncoprovocação positivo (queda de 20% de VEF1).
Alérgico	<ul style="list-style-type: none"> - História de atopia (dermatites, rinites); - Testes cutâneos; - IgE sérica total ou específica.
Crianças menores do que 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Episódios frequentes de sibilância (mais de 1 vez por mês); - Tosses ou sibilos que ocorrem à noite ou cedo pela manhã, provocados por riso ou choro intensos ou exercício físico; - Tosses sem relação evidente com viroses respiratórias; - Presença de atopia, especialmente rinite alérgica ou dermatite atópica; - História familiar de asma e atopia (pais, irmãos); - Boa resposta clínica a beta-2-agonistas inalatórios, associados ou não a corticoides orais ou inalatórios.

3. Classificação de acordo com os níveis de controle

Atualmente, a asma é classificada de acordo com parâmetros relacionados ao controle da doença, os quais devem ser avaliados, preferencialmente, com relação às últimas 4 semanas e inclui sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. O nível de controle da asma determinará o tipo de tratamento necessário.

**Avaliação do controle clínico da asma (preferencialmente nas últimas 4 semanas),
Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012**

	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
Parâmetros	Todos os parâmetros a seguir	1 ou 2 dos parâmetros a seguir	3 ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤2 por semana	3 ou mais por semana	--
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	--
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	--
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤2 por semana	3 ou mais por semana	--

Observação: avaliação dos riscos futuros – exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos.

4. Manejo

O objetivo do manejo da asma é a obtenção do controle da doença. Os objetivos consistem no controle das manifestações clínicas e funcionais e na previsão de danos. O objetivo do tratamento consiste em:

- Atingir e manter o controle dos sintomas;
- Manter as atividades da vida diária normais, incluindo exercícios;
- Manter a função pulmonar normal ou o mais próximo possível do normal;
- Prevenir as exacerbações;
- Minimizar os efeitos colaterais das medicações;
- Prevenir a mortalidade.

Todos os asmáticos, independente do controle da doença, devem receber orientações educacionais sobre a doença.

O tratamento tem sido dividido em 5 etapas, e o paciente deve ser incluído em uma delas, de acordo com o controle e o tratamento atual.

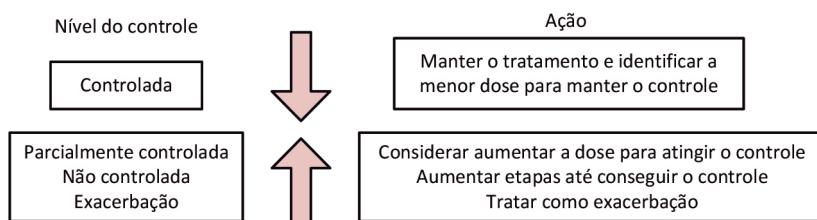


Figura 1 - Manejo da asma

Tratamento de manutenção				
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Educação e controle ambiental				
Broncodilatador de curta duração por demanda				
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5	Selecionar 1 das opções a seguir	Selecionar 1 das opções a seguir	Selecionar 1 das opções a seguir	Adicionar 1 ou mais em relação à etapa 4
	Dose baixa de Cl	Dose baixa de Cl + LABA	Dose moderada ou alta de Cl + LABA	Corticoide oral na dose mais baixa possível
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de Cl	Dose moderada ou alta de Cl + LABA + antileucotrienos	Tratamento com anti-IgE
--		Dose baixa de Cl + teofilina de liberação lenta	Dose moderada ou alta de Cl + LABA + teofilina de liberação lenta	--

Cl: Corticóide Inalatório; LABA: broncodilatador de ação prolongada.

Doses equivalentes de corticoides			
Medicações	Baixas doses	Doses intermediárias	Altas doses
Beclometasona	200 a 500µg	500 a 1.000µg	>1.000µg
Budesonida	200 a 400µg	400 a 800µg	>800µg
Fluticasona	100 a 250µg	250 a 500µg	>500µg

5. Situações especiais

Asma no idoso	Atenção para o diagnóstico diferencial, principalmente insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica
Asma na gestação	<ul style="list-style-type: none"> - 1/3 das pacientes piora, 1/3 melhora e 1/3 permanece estável durante a gestação; - O comportamento da asma em gestação anterior é bom preditor para gravidez futura; - Não há restrição para uso de broncodilatadores (beta-agonistas e anticolinérgicos), corticoides (sistêmicos ou inalatórios), antileucotrienos e xantinas.

Broncoespasmo induzido por exercício	- Geralmente, ocorre minutos após a cessação do esforço; - São boas opções terapêuticas: cromonas, antileucotrienos, broncodilatadores de ação curta ou prolongada antes do esforço.
Tríade de Samter	- Associação de asma, polipose nasal e uso de Aspirina®; - O tratamento de escolha é o uso de antileucotrienos.

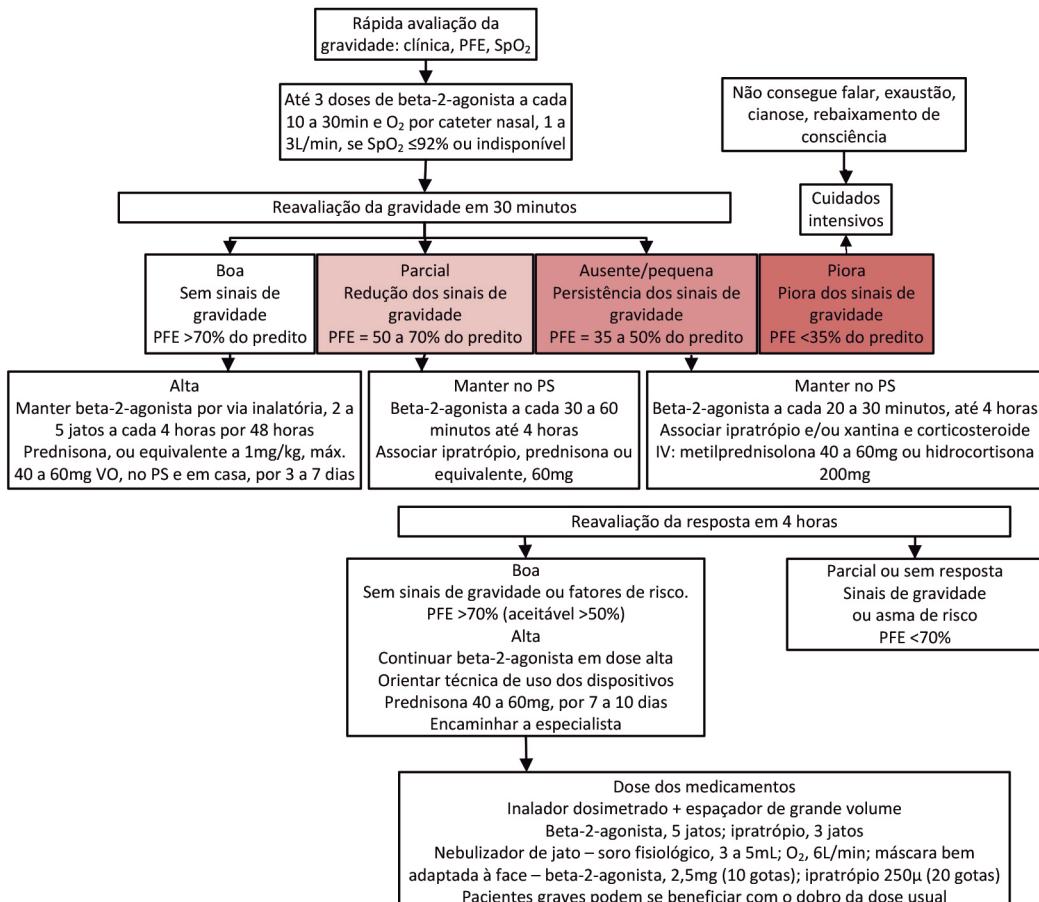
6. Manejo das exacerbações

O tratamento da exacerbão da asma tem como objetivo, o alívio da dispneia (com controle do broncoespasmo), o controle da inflamação (para evitar recorrência dos sintomas) e o tratamento da etiologia (antibióticos para pneumonia, se houver).

Classificação de intensidade das exacerbações			
Achado	Leve a moderada	Grave	Muito grave (insuficiência respiratória)
Impressão clínica geral	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese, exaustão
Estado mental	Normal	Normal ou agitação	Agitação, confusão, sonolência
Dispneia	Ausente ou leve	Moderada	Intensa
Fala	Frases completas	- Frases incompletas; - No lactente: choro curto, dificuldade alimentar.	- Frases curtas ou monossilábicas; - No lactente: dificuldade alimentar.
Frequência respiratória (irpm)	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
Sibilância	Ausente ou presente, com murmúrio vesicular normal, localizado ou difuso	Localizado ou difuso	Ausente, com murmúrio vesicular diminuído
Musculatura acessória	Retrações leves/ausentes	Retrações acentuadas	Retrações acentuadas
Frequência cardíaca (bpm)	≤110	>110	>140 ou bradicardia
PFE (% do previsto)	>50	30 a 50	<30
SatO ₂ (%)	>95	91 a 95	≤90
paO ₂ (mmHg)	Normal	Ao redor de 60	<60
paCO ₂ (mmHg)	<40	<45	≥45

Observação: a presença de vários parâmetros, não necessariamente de todos, indica a classificação geral da crise. Musculatura acessória: músculos intercostais, fúrcula ou esternocleidomastóideo. Frequência respiratória em crianças normais: <2 meses, <60irpm; 2 a 11 meses, <50irpm; 1 a 5 anos, <40irpm; 6 a 8 anos, <30irpm; e >8 anos, igual à FR para adultos.

Tratamento na crise de asma	
Beta-2-agonista	- Medida mais importante para broncoespasmo na Emergência; - Inalação sequencial (a cada 20 minutos – 3 inalações na 1 ^a hora); - Evitar uso parenteral, pois gera mais efeitos colaterais. Usar em pacientes graves e sem resposta a terapia inalatória (raro).
Anticolinérgicos	- Redução da taxa de admissão hospitalar; - Maior benefício em crises graves (VEF ≤55%); - Via inalatória associada ao beta-2.
Corticosteroides	- Prescrição a todos os pacientes na Emergência e manter na alta; - Biodisponibilidade das vias oral e intravenosa é idêntica – preferir a via oral, se possível.
Metilxantinas	- Uso na crise aguda reservado para crises graves, refratárias ao tratamento habitual; - Riscos: arritmias e convulsões.
Sulfato de magnésio	- Utilidade na crise grave (principalmente se PFE <30%); - Diminuição da taxa de internação nesses casos; - 1 a 2g IV, em 20 a 30 minutos.
Oxigênio	O objetivo é saturação ≥92%.
Suporte ventilatório invasivo	Os pacientes que chegam ao serviço de emergência em crise aguda de asma, apresentando alteração do nível de consciência, bradicardia e iminência de parada cardiorrespiratória, devem ser submetidos a intubação orotraqueal.



36

Doença pulmonar obstrutiva crônica

1. Introdução e definições

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) caracteriza-se pelo desenvolvimento lento e progressivo de limitação do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar é geralmente progressiva, advinda de uma resposta inflamatória anormal, com o processo inflamatório crônico podendo produzir alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). Os sintomas da DPOC incluem tosse crônica, produção de catarrro (expectoração) e dispneia.

2. Fisiopatologia

Um processo inflamatório crônico se instala nas vias aéreas (tanto brônquios quanto bronquíolos) e no parênquima pulmonar. Nesse processo predominam, sobretudo, polimorfonucleares e macrófagos, que produzem grande quantidade de proteases e metaloproteases. Essas enzimas causam dano ao tecido conectivo alveolar, definindo

enfisema, além de reintensificarem a inflamação. Há também grande estresse oxidativo e, aliada a tais fatores, tendência à diminuição da liberação de TIMPs (a ausência de alfa-1-antitripsina tem efeito análogo). Com a disseminação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, dá-se um quadro de intensa perda de peso e de fraqueza de músculos esqueléticos e respiratórios.

O tabagismo é o maior responsável pela DPOC. É incomum a doença em pessoas que nunca fumaram.

Outros fatores envolvidos são:

- **Inalação de partículas ambientais:** dióxido de enxofre, químicos ocupacionais (como o cádmio) e partículas associadas ao cozimento (fogão a lenha) em locais fechados;
- **Genéticos:** deficiência de antiproteases, como a de alfa-1-antitripsina (Tabela a seguir).

Indicações de pesquisa da deficiência de alfa-1-antitripsina, segundo o Consenso Brasileiro de DPOC



- Enfisema pulmonar em adultos jovens (<45 anos);
- Enfisema pulmonar sem fator de risco conhecido;
- Enfisema predominantemente na região basal;
- Vasculite com c-ANCA positivo;
- História familiar de enfisema, doença hepática, paniculite ou bronquiectasia.

3. Quadro clínico

Sintomas habituais

- Tosse crônica (seca ou produtiva) e dispneia, ambos com caráter crônico e progressivo;
- Ao exame físico, podem ser observados: aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, sibilos, roncos, murmúrio vesicular diminuído;
- Em fases avançadas, são sinais de *cor pulmonale*: edema nos membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, turbgência jugular.

A história e o exame físico não são suficientes para o diagnóstico. É fundamental distúrbio ventilatório obstrutivo na espirometria: utiliza-se, como medida de triagem para DPOC, a relação VEF1-CVF <0,7.

4. Exames

Espirometria	<ul style="list-style-type: none"> - É o exame fundamental para o diagnóstico. Observa-se distúrbio obstrutivo, com gravidade variável; VEF1-CVF <0,7; - A variável de melhor relação com os sintomas é a capacidade inspiratória; - A resposta a broncodilatador é negativa na maioria dos casos; se positiva, não afasta o diagnóstico.
Radiografia de tórax	Sinais de hiperinsuflação são vistos em alguns casos: aumento do diâmetro anteroposterior, pobreza vascular, retificação de cúpulas, área cardíaca <11,5cm, espaço retroesternal <4,5cm.
Tomografia	<ul style="list-style-type: none"> - É um exame prescindível; - Pode ser observado enfisema centrolobular ou panlobular. O enfisema paraseptal (adjacente à fissura/pleura) não tem relação com tabagismo e carece de significado patológico.
Eletrocardiograma	Em casos de <i>cor pulmonale</i> , pode ser observado sinal de sobrecarga das câmaras direitas, como a onda P <i>pulmonale</i> (apiculada em dII).
Gasometria arterial	É normal na maioria dos pacientes. Está indicada àqueles com oximetria de pulso <92%. A hipoxemia antecede a hipercapnia como evento patológico.

5. Classificação

Houve modificações recentes na classificação da DPOC. As diretrizes atuais, GOLD 2017, recomendam classificar os pacientes conforme 2 parâmetros: grau de obstrução de vias aéreas e sintomas/risco de exacerbão.

Classificação da gravidade GOLD 2017		
Parte 1 - Avaliar gravidade da obstrução		
Estadios	Denominações	Características
GOLD 1	Leve	VEF1* ≥80%
GOLD 2	Moderada	VEF1* <80%

Classificação da gravidade GOLD 2017			
Parte 1 - Avaliar gravidade da obstrução			
Estadios	Denominações		Características
GOLD 3	Grave		VEF1* <50%
GOLD 4	Muito grave		VEF1* <30%
<i>Observação: DPOC = VEF1 - CVF <70%.</i>			
<i>* VEF1 pós-broncodilatador.</i>			
Parte 2 - Avaliar sintomas/risco de exacerbações			
Classificação Espirométrica Sintomas – MRC*			

Para avaliar os sintomas, utilizam-se alguns questionários validados, como o COPD Assessment Test (CAT) ou a *Modified British Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale*.

Classificação mMRC de dispneia	
Graus de dispneia	Esforço físico
0	"Tenho falta de ar para realizar exercício intenso."
1	"Tenho falta de ar quando apresso o passo ou subo escadas ou ladeira."
2	"Preciso parar algumas vezes quando ando no meu ritmo ou ando mais devagar do que pessoas de minha idade."
3	"Preciso parar muitas vezes por falta de ar quando ando cerca de 100 metros ou poucos minutos de caminhada em terreno plano."
4	"Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para as atividades habituais, como tomar banho ou trocar de roupa."

6. Tratamento

Os objetivos do tratamento para o paciente com DPOC consistem em:

- Reduzir sintomas:
 - Redução da dispneia;
 - Melhora da capacidade funcional;
 - Melhora da qualidade de vida.
- Reduzir risco futuro:
 - Redução da queda da função pulmonar;
 - Redução das exacerbações;
 - Redução da mortalidade.

Todos os pacientes devem ser tratados quanto à cessação do tabagismo (que pode incluir tratamento farmacológico). A vacinação contra *influenza* e antipneumocócica está muito bem indicada. A atividade física e/ou a reabilitação pulmonar estão recomendadas.

Regras da terapia farmacológica em pacientes com DPOC estável

- O tratamento deve ser individualizado;
- A base do tratamento é com broncodilatadores de ação prolongada: beta-agonista (formoterol, salmeterol, vilanterol, olodaterol) ou anticolinérgico (ipratrópico, tiotrópico, glicopirrônio);
- Conforme a resposta a um fármaco, outro pode ser associado, em terapia dupla;
- Broncodilatadores de ação curta podem ser utilizados em caso de sintomas;

Regras da terapia farmacológica em pacientes com DPOC estável

- Corticoide inalatório poderá ser associado em pacientes com GOLD 2 a 4 e C ou D, em terapia tripla (com broncodilatadores);
- Azitromicina por tempo prolongado (500mg, 3x/sems, por 1 ano) pode ser considerada em pacientes com exacerbações repetidas, com objetivo de reduzir novas crises;
- Roflumilaste pode ser indicado em pacientes com GOLD 3 a 4, C ou D, e fenótipo de bronquite crônica, para reduzir exacerbações;
- Xantinas e mucolíticos têm benefícios limitados quando comparados aos demais fármacos, devendo ser utilizados em casos selecionados.

7. Exacerbação

Habitualmente utilizamos 3 critérios cardinais para classificar a exacerbação da DPOC, definindo-a pela presença de 2 deles:

- 1 - Piora da dispneia.
- 2 - Aumento da produção de escarro.
- 3 - Modificação da coloração da secreção.

As medidas gerais no tratamento da exacerbação estão agrupadas na Tabela a seguir:

Medidas no tratamento da exacerbação

- Lembrar os diagnósticos diferenciais (ou concomitantes):
 - Disfunção do ventrículo esquerdo, arritmias, pneumotórax, embolia pulmonar e pneumonia.
- O oxigênio suplementar está indicado em fluxo necessário para manter a $\text{SatO}_2 > 90$. Cuidado com hipercapnia e acidose respiratória, que ocorrem por diversas causas (aumento do desequilíbrio V/Q e do espaço morto e queda do drive por melhora da oxigenação);
- Broncodilatadores inalatórios devem ser recomendados. Os corticoides sistêmicos devem ser utilizados por 7 a 10 dias, com suspensão abrupta;
- A indicação de xantinas é excepcional devido aos efeitos colaterais abundantes, além de uma limitada evidência de sua eficácia;
- Recomenda-se o uso de antibiótico (macrolídeo ou quinolona respiratória) em caso de exacerbação grave ou com secreção purulenta. Essa ainda é uma área em que há muitas controvérsias, devido a fatores como custos e resistência bacteriana. Sem evidência definitiva, especialistas recomendam 5 a 10 dias de antibiótico.

Ventilação não invasiva

Indicações

- Insuficiência respiratória (dispneia que não melhora nem piora, mesmo com o tratamento habitual):
 - Uso de musculatura acessória e movimento abdominal paradoxal;
 - Acidose moderada a grave ($\text{pH} < 7,35$) e hipercapnia ($\text{paCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$).

Contraindicações

- Parada respiratória;
- Instabilidade hemodinâmica (hipotensão, infarto do miocárdio e arritmias graves);
- Incapacidade de proteger as vias aéreas: vômitos, rebaixamento do nível de consciência, agitação psicomotora;
- Secreção excessiva com risco de aspiração.

Ventilação invasiva

Considerar intubação orotraqueal

- Hipoxemia ameaçadora à vida: $\text{paO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ ou $\text{paO}_2 - \text{FiO}_2 < 200$;
- Acidose grave ($\text{pH} < 7,25$) e hipercapnia $\text{paCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$;
- Instabilidade hemodinâmica;
- Confusão, sonolência;
- Falência da ventilação não invasiva;
- Outras complicações: sepse, embolia pulmonar, pneumonia etc.;
- Parada respiratória ou complicações cardiovasculares (instabilidade hemodinâmica).

A seguir, deve-se definir se ocorrerá internação hospitalar e se deve acontecer em UTI (Tabela):

Indicações de internação em UTI

- Dispneia intensa, especialmente em repouso;
- DPOC de base avançada;
- Novos sinais ao exame físico: cianose ou *cor pulmonale*;
- Falência em responder rapidamente às medicações;
- Comorbidades graves e não controladas;
- Arritmias de início recente;
- Idade avançada;
- Suporte domiciliar inadequado;
- Rebaixamento do nível de consciência;
- Grave dispneia, com pouca resposta ao tratamento padrão;
- Hipoxemia grave e persistente ($\text{paO}_2 < 40\text{mmHg}$) ou que piora, apesar do tratamento adequado;
- Hipercapnia grave e persistente ($\text{paCO}_2 > 60\text{mmHg}$) ou que piora com o tratamento adequado;
- Acidose respiratória grave ($\text{pH} < 7,25$) ou que piora com o tratamento adequado.

Um resumo do atendimento ao paciente com DPOC no pronto-socorro pode ser visto na Figura 1:

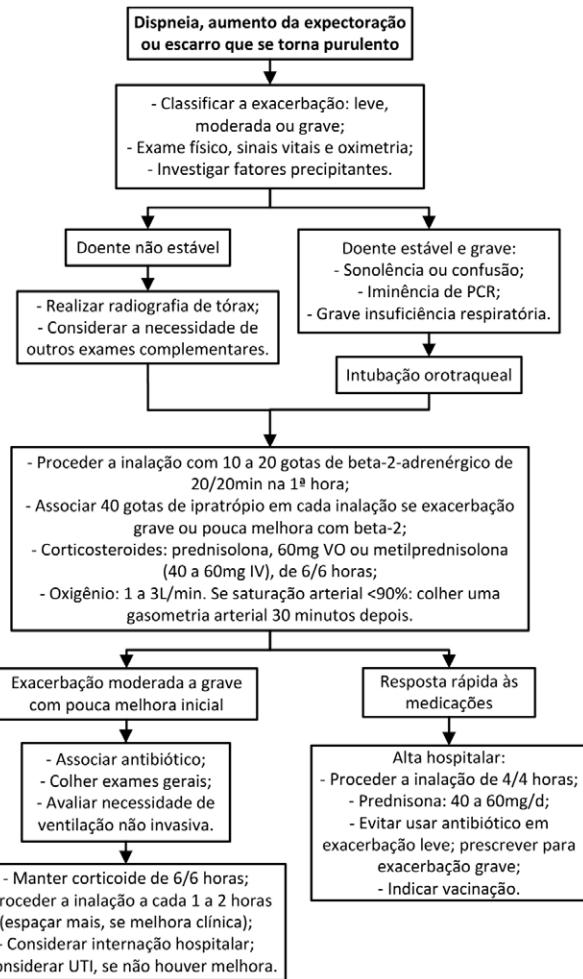


Figura 1 - Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada

37

Tabagismo

1. Por que as pessoas fumam?

O tabagismo é um transtorno mental e comportamental secundário ao uso de substâncias psicoativas derivadas do tabaco. A nicotina, presente nos derivados do tabaco, representa a principal substância responsável pela dependência química.

A dependência de nicotina apresenta 3 mecanismos para sua manutenção:

- **O reforço positivo:** a liberação de dopamina no sistema mesolímbico, área de recompensa cerebral, bem como a ação nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico;
- **O condicionamento:** desencadeado por estímulos ambientais e emoções positivas e negativas associadas ao consumo do tabaco;
- **O reforço negativo:** manutenção do consumo do tabaco para evitar o desconforto proporcionado pelos sintomas da síndrome de abstinência.

2. Por que parar de fumar?

O tabagismo mata 5,4 milhões de pessoas anualmente no mundo; no Brasil, são 200.000 mortes anuais. Dessa maneira, o tabagismo ativo representa a principal causa de morte evitável no mundo, enquanto o tabagismo passivo ocupa a 3^a colocação neste ranking.

3. Parando de fumar

Para avaliar a dependência à nicotina, foi desenvolvido o teste de Fagerström, constituído de 6 perguntas. Uma soma acima de 6 pontos indica que provavelmente o paciente sofrerá de síndrome de abstinência significativa.

Teste de Fagerström		Pontuação
Itens		
1 - Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?		
() Nos primeiros 5 minutos		3
() De 6 a 30 minutos		2
() De 31 a 60 minutos		1
() Mais de 60 minutos		0
2 - Você acha difícil não fumar em lugares proibidos?		
() Sim		1
() Não		0
3 - Qual cigarro do dia lhe traz mais satisfação?		
() O 1º da manhã		1
() Os outros		0
4 - Quantos cigarros você fuma por dia?		
() Menos de 10		0
() 11 a 20		1
() 21 a 30		2
() Mais de 31		3
5 - Você fuma mais frequentemente pela manhã?		
() Sim		1
() Não		0
6 - Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo?		
() Sim		1
() Não		0
<i>Grau de dependência:</i>		
- 0 a 2: muito baixo;		
- 3 a 4: baixo;		
- 5: médio;		
- 6 a 7: elevado;		
- 8 a 10: muito elevado.		

Além da avaliação do grau de dependência à nicotina, a motivação é uma condição imprescindível para iniciar o tratamento. Prochaska e DiClemente desenvolveram um modelo que explica os estágios de mudança de comportamento de um dependente:

- Pré-contemplação;
- Contemplação;
- Preparação;
- Ação;
- Manutenção.

Dante de um paciente tabagista, a abordagem mínima do profissional de saúde deve envolver as seguintes manifestações:

- Já pensou em parar de fumar?
- Conhece as doenças relacionadas ao cigarro?
- Eu posso lhe ajudar.

Efetividade dos tipos de aconselhamento no cessar do tabagismo

Nível de contato	Número de braços	Odds ratio estimada (95% IC)	Taxa de abstinência estimada (95% IC)
Nenhum contato	30	1	10,9
Aconselhamento mínimo (<3 minutos)	19	1,3 (1,01 a 1,6)	13,4 (10,9 a 16,1)
Aconselhamento de baixa intensidade (3 a 10 minutos)	16	1,6 (1,2 a 2)	16 (12,8 a 19,2)
Aconselhamento de maior intensidade (>10 minutos)	55	2,3 (2 a 2,7)	22,1 (19,4 a 24,7)

Fonte: Fiore et al., 2000.

As ações para a cessação do tabagismo devem ser baseadas em uma abordagem cognitivo-comportamental, podendo ser utilizado apoio farmacológico em condições específicas.

O uso de fármacos representa um recurso adicional no tratamento do tabagismo. A farmacoterapia está indicada, geralmente, quando:

- O paciente fuma ≥20 cigarros/d;
- O paciente fuma o 1º cigarro até 30 minutos após acordar e consome, no mínimo, 10 cigarros/d;
- O paciente apresenta teste de Fagerström ≥5;
- O paciente tentou parar com abordagem cognitivo-comportamental e não conseguiu devido a sintomas de abstinência insuportáveis;
- Não há contraindicações clínicas aos fármacos propostos.

Os fármacos com evidências de eficácia são classificados em nicotínicos e não nicotínicos. Para a Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) são indicadas a bupropiona e a vareniclina, que são consideradas de 1ª linha, enquanto a nortriptilina e a clonidina são os fármacos de 2ª linha no tratamento.

Características da terapia de reposição de nicotina

Classificação	- Nicotínico;
	- 1ª linha no tratamento do tabagismo;
	- Aprovada pela FDA;
	- Nível de evidência A.
Tempo de tratamento	Recomenda-se o uso até 12 semanas para goma de nicotina ou pastilha e de 8 a 10 semanas para adesivo, devendo ser individualizado para atender as necessidades de cada paciente.
Posologia	<ul style="list-style-type: none"> - Gomas de 2 ou 4mg: (1 goma a intervalos de 1 a 2 horas ou se houver fissura). Dose média de 8 a 12 gomas/d, sem ultrapassar 24 unidades. Não ingerir bebidas ou alimentos 15 minutos antes ou durante o uso; - Adesivos com 21, 14 ou 7mg: 21mg/d (4 semanas), 14mg/d (4 semanas) e 7mg/d (2 semanas). Doses >21mg podem ser usadas em fumantes com maior dependência; - Pastilhas: devem ser usadas de 1/1h ou 2/2h, reduzindo progressivamente. Mínimo de 9 e máximo de 15 pastilhas/d.
Segurança	A TRN é segura e não são descritos efeitos colaterais graves.
Tolerabilidade	É boa.

Características da terapia de reposição de nicotina	
Efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Goma/pastilha: aftas, salivação, soluços, dispesia, irritação faríngea, dor na articulação temporomandibular, dentes amolecidos, cefaleia e náuseas; - Adesivo: reações cutâneas locais (prurido, eritema), infiltração da derme, bolhas, insônia, hipersalivação, náuseas e vômitos.
Precauções	Coronariopatia ou arritmias graves. Deve-se ter cautela no uso quando há diabetes, hipertireoidismo e feocromocitoma (estímulo adrenérgico) associados.
Eficácia comparada	Revisão Cochrane: OR = 1,74 (IC95%: 1,64 a 1,86) em favor da abstinência quando comparada ao placebo. A terapia combinada pode ser superior à monoterapia: OR = 1,55 (IC95%: 1,17-2,05).
<i>FDA: U.S. Food and Drug Administration.</i>	

Características do cloridrato de bupropiona	
Classificação	<ul style="list-style-type: none"> - Não nicotínico; - 1ª linha no tratamento do tabagismo; - Aprovada pela FDA em 1997; - Nível de evidência A.
Tempo de tratamento	Recomenda-se o uso até 12 semanas. Não há evidências suficientes quanto aos efeitos do uso prolongado da bupropiona para prevenir a recaída.
Posologia	Utilizam-se comprimidos de 150mg; usar 150mg/d durante 3 dias, 300mg do 4º dia até o final do tratamento, em 2 tomadas, a última até 16h.
Segurança	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de convulsão na dose usual: 1:1.000 pacientes; - Interção com drogas que atuam no citocromo P-450: tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, betabloqueadores, alguns antiarrítmicos e antipsicóticos; - Segurança não estabelecida: gestantes, nutrizes e menores de 18 anos.
Tolerabilidade	Em geral, é bem tolerada. Evitar uso com álcool, anoréticos, psicotrópicos e drogas ilícitas.
Efeitos adversos	Os efeitos mais comuns são insônia, cefaleia, boca seca, tonturas, aumento da pressão arterial.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> - Absolutas: epilepsia, convulsão febril na infância, tumor do sistema nervoso central, anormalidades no eletroencefalograma, traumatismo craniano, uso de inibidor da monoaminoxidase nos últimos 15 dias; - Relativas: hipertensão arterial sistêmica não controlada. Evitar uso concomitante com carbamazepina, cimetidina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, teofilina, corticosteroides sistêmicos, pseudoefedrina, hipoglicemiantes orais/insulina.
Intervenções combinadas	Indicação: insucesso da monoterapia, transtornos ansiosos, ausência de contraindicações. Há evidências quanto aos benefícios em longo prazo da associação da bupropiona com a TRN (A).
Eficácia comparada	Revisão Cochrane: OR = 1,94 (IC95%: 1,72 a 2,19) pressupõe em favor da abstinência, quando comparada ao placebo.
<i>FDA: U.S. Food and Drug Administration.</i>	

Características do tartarato de vareniclina	
Classificação	<ul style="list-style-type: none"> - Não nicotínico; - 1ª linha no tratamento do tabagismo; - Aprovada pelo FDA e pela Comissão Europeia em 2006; - Nível de evidência A.
Tempo de tratamento	Recomenda-se o uso até 12 semanas. A extensão por mais 12 semanas pode aumentar a probabilidade de abstinência continuada em longo prazo.
Posologia	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos de 0,5 e 1mg; - Do 1º ao 3º dia: 1 comprimido de 0,5mg, 1x/d; - Do 4º ao 7º dia: 1 comprimido de 0,5mg a cada 12 horas; - Do 8º dia até o final do tratamento: 1 comprimido de 1mg a cada 12 horas.
Segurança	Não há relatos de mortes relacionadas ao tratamento. Não há estudos sobre a segurança da droga em gestantes, nutrizes e adolescentes. O uso em fumantes com mais de 65 anos de idade e funcionalmente normais também foi considerado viável após estudos de farmacocinética, segurança e tolerabilidade de doses únicas e múltiplas, sem necessidade de ajuste da dose.

Características do tartarato de vareniclina	
Tolerabilidade	O efeito adverso mais frequente é a náusea, que pode ser relatada por até 1/3 dos pacientes, porém, com índices de interrupção do tratamento de 3%, ou seja, na grande maioria dos casos são eventos leves e moderados que desaparecem com a continuidade do tratamento.
Efeitos adversos	Efeitos mais comuns (>10%): aumento do apetite, sonolência, tontura, mudança no paladar, vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal, desconforto estomacal, flatulência, boca seca, fadiga, dispneia e rinorreia.
Precauções	O uso pode estar associado a humor depressivo, agitação e ideação ou comportamento suicida. A FDA tem emitido advertências a respeito.
Contraindicações	Absolutas: hipersensibilidade à vareniclina e insuficiência renal grave.
Eficácia comparada	<ul style="list-style-type: none"> - Ao placebo (Cochrane): razão de chance (OR) = 4,07 (IC95%: 3,28 a 5,05), 3,53 (IC95%: 2,74 a 4,54), e 3,22 (IC95%: 2,43 a 4,27) para contínua abstinência em 3, 6 e 12 meses, respectivamente. O abandono e as taxas de recaída foram maiores nos grupos usando placebo; - À bupropriona (Cochrane): OR = 1,66 (IC95%: 1,28 a 2,16); - À TRN (Cochrane): OR = 1,70 (IC95%: 1,26 a 2,28) para contínua abstinência em 4 semanas e OR = 1,40 (IC95%: 0,99 a 1,99) em 52 semanas. Houve redução significativa dos sintomas de abstinência, da fissura e da satisfação obtida ao fumar um cigarro (lapso).

FDA: U.S. Food and Drug Administration.

38

Bronquiectasias

1. Introdução e fisiopatologia

Bronquiectasias representam dilatação anormal e irreversível das paredes brônquicas. Seu surgimento geralmente envolve insulto infeccioso repetido e/ou dificuldade de drenagem de secreção (atividade ciliar anormal ou secreções espessas).

2. Etiologia

Infecções respiratórias	Sarampo, coqueluche, infecção por adenovírus, infecção bacteriana (por exemplo, <i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Pseudomonas</i>), gripe, tuberculose, infecção por fungo e infecção por <i>Mycoplasma</i>
Obstrução brônquica	<ul style="list-style-type: none"> - Aspiração de corpo estranho; - Aumento do tamanho de gânglios linfáticos; - Tumor pulmonar; - Tampão de muco.
Lesões por inalação	<ul style="list-style-type: none"> - Por vapores, gases ou partículas nocivas; - Aspiração de ácido gástrico; - Partículas de alimento.
Distúrbios genéticos	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose cística; - Discinesia ciliar (como síndrome de Kartagener – dextrocardia e infertilidade); - Deficiência de alfa-1-antitripsina.
Anormalidades imunológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes de deficiência imunoglobulinica; - Disfunções dos leucócitos; - Deficiências do complemento; - Certos distúrbios autoimunes ou hiperimunes, como a artrite reumatoide e a retocolite ulcerativa.
Outros distúrbios	<ul style="list-style-type: none"> - Abuso de drogas, como heroína e crack; - Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); - Síndrome de Young (azoospermia obstrutiva); - Síndrome de Marfan.

3. Quadro clínico

Os pacientes referem quadro crônico de tosse com expectoração abundante, de predomínio matinal; eventualmente, há sibilância e dispneia. Na evolução clínica, há infecções respiratórias repetidas, o que geralmente motiva o uso repetido de antimicrobianos. Em alguns casos, há hemoptise.

4. Diagnóstico

A - Diagnóstico da doença

Radiografia de tórax	É anormal na maioria dos paciente, embora dificilmente seja possível confirmar o diagnóstico, além de não mostrar a verdadeira extensão da doença.
Tomografia de alta resolução (cortes finos)	<ul style="list-style-type: none"> - Além de confirmar com precisão a presença de bronquiectasias, permite avaliar a sua extensão. Os principais achados são: - Dilatação de vias aéreas – comparar o diâmetro do brônquio com o vaso associado: quando essa relação for superior a 1, teremos bronquiectasia; - Espessamento da parede brônquica; - Formação de cilindros nas vias aéreas distais.

B - Diagnóstico da etiologia

Infelizmente, é encontrada a etiologia apenas em menos de 50% dos casos. Exames que podem ser úteis na busca etiológica são dosagem de imunoglobulinas, dosagem de cloro e sódio no suor ($>60\text{mEq/L}$ em 2 dosagens, critério para fibrose cística) e biópsia de mucosa de vias aéreas (discinesia ciliar).

Exames	Resultados anormais	Diagnósticos
Dosagem de imunoglobulinas	Níveis muito diminuídos	Deficiência de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)
Biópsia de mucosa de vias aéreas	Alteração de cílios à microscopia eletrônica	Discinesia ciliar
IgE	Níveis séricos muito elevados	
Testes cutâneos	Positivos	
Precipitininas	Positivas	Aspergilose broncopulmonar alérgica
Cultura de escarro	Crescimento de <i>Aspergillus</i>	
Cloreto no suor	$>55 \text{ a } 60\text{mEq/L}$	
Cultura de escarro	Crescimento de <i>P. aeruginosa</i>	Fibrose cística
Teste genético	Detecção da anormalidade genética	
Broncoscopia	Visualização direta na árvore brônquica de anormalidades	Corpo estranho ou obstrução

C - Avaliação do grau de comprometimento do paciente

Testes de função pulmonar permitem uma avaliação global do comprometimento pulmonar. São mais importantes para avaliar a extensão da doença do que para o seu diagnóstico em si. Tanto distúrbios obstrutivos como restritivos ou mistos podem ser observados.

5. Tratamento

Tratamento ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> - Higiene brônquica: <ul style="list-style-type: none"> · Hidratação e nebulização; · Fisioterapia respiratória.
	<ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroides inalatórios: <ul style="list-style-type: none"> · Têm pouco impacto na maioria das etiologias; exceção é a aspergilose broncopulmonar alérgica, na qual o tratamento é feito com corticoide sistêmico.
	<ul style="list-style-type: none"> - Outros: <ul style="list-style-type: none"> · Tratar a condição de base; · Hemoptises: suporte hemodinâmico e respiratório; tomografia para guiar lobectomia; em alguns casos, embolização da artéria brônquica.

Tratamento da exacerbão	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico: aumento da produção de escarro, da purulência e dispneia; - Tratamento: para os pacientes sem infecções repetidas: quinolona respiratória por 7 a 10 dias; para infecções recorrentes, selecionar o antimicrobiano conforme culturas prévias (avaliar colonização por germes específicos); - Podem-se associar corticosteroides sistêmicos por até 14 dias.
Prevenção	<ul style="list-style-type: none"> - Vacinas contra sarampo e coqueluche na infância; - Vacina anual contra gripe e pneumocócica a cada 5 anos; - Para pacientes com 3 ou mais infecções por ano, recomendam-se antimicrobianos profiláticos – azitromicina 500mg 3x/sems, por 6 a 12 meses.
Tratamento cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> - Ressecção do parênquima pulmonar doente é indicada aos pacientes com doença localizada, sem melhora clínica com o tratamento convencional ou com hemoptises recorrentes, ou que ocorrem de forma maciça; - Transplante de pulmão em quadros graves e extensos, obrigatoriamente do tipo bilateral.

39

Derrame pleural

1. Definição e etiologias

O derrame pleural é definido como o acúmulo anormal de fluido no espaço pleural; habitualmente, há de 15 a 20mL de líquido entre as pleuras visceral e parietal. Existem algumas denominações específicas, conforme a característica do fluido (Tabela a seguir).

Empiema	Presença de pus na cavidade pleural
Derrame parapneumônico	Derrame associado à presença de pneumonia, bronquiectasias com infecção ou abscesso pulmonar
Hemotórax	Derrame cujo hematocrito seja >50% do "hematocrito do sangue"
Quilotórax	Acúmulo de linfa no espaço pleural

Existem mecanismos importantes na gênese do derrame pleural, como aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar (insuficiência cardíaca), redução da pressão coloidosmótica plasmática (hipoalbuminemia grave, síndrome nefrótica), aumento da permeabilidade vascular pleural (processos inflamatórios), negativação excessiva da pressão intrapleural (atelectasias grandes), passagem de líquido da cavidade peritoneal (hidrotórax hepático), acúmulo de sangue ou quilo no espaço pleural (trauma).

Assim sendo, as causas de derrame pleural são inúmeras, e, na prática, a definição da etiologia passa pela caracterização do líquido como exsudativo (predominam causas inflamatórias) ou transudativo (predominam causas hidrostáticas/oncóticas). A etiologia do derrame pleural é apresentada na Tabela a seguir:

Transudatos	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência cardíaca; - Cirrose hepática; - Síndrome nefrótica; - Síndrome da veia cava superior; - Mixedema; - Diálise peritoneal; - Embolia pulmonar; - Hipoalbuminemia grave.
Exsudatos	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia; - Tuberculose; - Neoplasia (primária ou metastática); - Embolia pulmonar; - Colagenoses; - Pancreatite;

Exsudatos	<ul style="list-style-type: none"> - Hemotórax; - Quilotórax; - Síndrome de Meigs (fibroma ovariano); - Rotura esofágica; - Uremia; - Pós-cirurgia; - Asbestose; - Sarcoidose; - Síndrome de Dressler; - Síndrome das unhas amarelas.
------------------	---

2. Quadro clínico e exames radiológicos

Os sintomas são inespecíficos: dispneia, tosse seca e eventualmente dor torácica. É o exame físico que pode sugerir fortemente o diagnóstico de derrame pleural: há murmúrio reduzido, frêmito abolido, diminuição da ausculta da voz e maciez à percussão. Os sinais de Lemos Torres (abaumento do espaço intercostal à expiração) e de Signorelli (maciez à percussão da coluna dorsal) podem indicar derrame pleural, mas têm acurácia limitada.

A radiografia de tórax é o método ideal para diagnóstico: volume de líquido superior a 300mL opacifica o seio costofrênico na projeção posteroanterior. Classicamente, observa-se uma opacidade homogênea nos segmentos inferiores, com conformação “em parábola”, caracterizando derrame livre no espaço pleural. Em caso de dúvida da existência de líquido livre, indica-se radiografia em decúbito lateral com raios horizontais.

Caso haja suspeita de derrame, mas o líquido não esteja livre, são indicadas ultrassonografia ou tomografia de tórax para avaliar a presença de septações.

3. Toracocentese

A toracocentese diagnóstica é indicada quando o derrame é clinicamente significativo ($>10\text{mm}$ na radiografia em decúbito lateral) e a causa é desconhecida. Em casos de derrames volumosos, pode ser necessária a toracocentese de alívio, em que é recomendada a retirada de volume inferior a 1 e a 1,5L, para evitar edema pulmonar de reexpansão.

Não há necessidade de radiografia de tórax rotineira após a punção, exceto em casos de sintomas respiratórios surgidos após o procedimento, saída de ar durante a toracocentese ou caso tenha sido realizada biópsia pleural. Em casos de derrames pequenos ou loculados, a toracocentese pode ser feita guiada por ultrassonografia.

4. Análise do líquido pleural

A - Aparência

Hialino	Provável transudato
Hemático	Neoplasia, trauma, uso de anticoagulantes, acidente de punção ou tromboembolismo pulmonar
Turvo	Excesso de lipídios, proteínas ou células
Leitoso	Quilotórax
Purulento ou com odor pútrido	Empiema
Odor de urina	Urinotórax
Achocolatado	Abscesso amebiano hepático

B - Transudato x exsudato

A caracterização de um exsudato é feita por meio dos critérios de Light.

Critérios de Light (exsudato definido na presença de quaisquer dos 3 seguintes)

- Relação proteína do líquido pleural–proteínas séricas $>0,5$;
- Relação DHL do líquido pleural–DHL sérico $>0,6$;
- DHL do líquido superior a 2/3 do valor normal do laboratório.



Outro critério adicional sugerido, mas pouco utilizado por sua baixa sensibilidade, é o colesterol, que caracteriza exsudato quando superior a 60mg/dL no líquido. Em casos suspeitos de falso positivo para exsudato (como em pacientes que utilizaram diuréticos), é sugerido um critério adicional, o gradiente de albumina soro-pleura: se inferior a 1,2, confirma-se exsudato; caso contrário, temos um transudato.

C - Exames adicionais no exsudato

Glicose	<60g/dL: sugere derrame parapneumônico complicado, neoplasia, pleurite lúpica ou reumatoide, tuberculose.
Celularidade	<ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos >50%: sugere derrame parapneumônico, tromboembolismo pulmonar, tuberculose em fase inicial, pancreatite; - Predomínio de linfócitos: neoplasia, tuberculose, pós-cirúrgico (<i>bypass</i>).
Citologia oncoética	Eosinófilos >10%: sugerem a presença de sangue ou ar na pleura, reação a drogas (nitrofurantoína, dantroleno, bromocriptina), asbestos, paragonimíase, Churg-Strauss.
Culturas	Coletar e logo inocular em meios de cultura para que a positividade aumente.
pH	<ul style="list-style-type: none"> - Causas de derrame com pH <7,3: parapneumônico, tuberculose, artrite reumatoide, rotura de esôfago, acidose sistêmica e neoplasia; - Em neoplasias e infecções, implica pior prognóstico; - A única causa de transudato com pH baixo é o urinotórax.
Amilase	Está aumentada principalmente em neoplasias; também na pancreatite com fistula pleural e na rotura de esôfago.
Hematórito	<ul style="list-style-type: none"> - Calcular hematóritos do líquido pleural e do sangue: - Se <1%: não é significativo; - Entre 1 e 20%: trauma, tromboembolismo pulmonar, tuberculose, tumor; - Se >50%: hemotórax (realizar drenagem do tórax. Se drenagem >200mL/h, realizar toracotomia).
Triglicérides	Se >110mg/dL, definem quilotórax.
Lisozima	Trata-se de enzima bacteriolítica que, classicamente, se eleva nos derrames infecciosos, principalmente na tuberculose pleural. A acurácia é limitada, não sendo mais utilizada na prática diária.
Adenosina deaminase (ADA)	Quando <40UI, torna tuberculose diagnóstico pouco provável. Entre 40 e 60UI, além de tuberculose, pode indicar empiema, artrite reumatoide, mesotelioma e/ou linfoma. Acima de 60UI/L, os principais diagnósticos são tuberculose e linfoma (ainda que os demais sejam possíveis).

5. Situações específicas

Insuficiência cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> - É a causa mais comum de derrame pleural; - O líquido é transudativo e geralmente unilateral direito ou bilateral; em menos de 15% dos casos, observa-se derrame unilateral esquerdo; - O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com controle de balanço hídrico e oferta de diuréticos promove melhora do derrame em até 48 horas.
	<ul style="list-style-type: none"> - A tuberculose pleural se dá por 2 formas, a mais comum por reação de hipersensibilidade na pleura, com quadro de instalação subagudo (simulando pneumonia) e ausência de BAAR no líquido pleural; de outro modo, pode ocorrer rotura de foco caseoso para o espaço pleural, que é uma situação menos comum, promovendo o empiema tuberculoso. É quando a pesquisa de BAAR no líquido costuma ser positiva, e o quadro clínico de evolução, crônico; - O derrame é um exsudato com predomínio de linfócitos, e, nos primeiros 15 dias, pode haver predomínio de neutrófilos. Raramente o líquido é hemático; - Uma peculiaridade do derrame tuberculoso é a ausência de células mesoteliais: mais de 5% de células mesoteliais no líquido pleural tornam pouco provável a hipótese de tuberculose; - A biópsia de pleura transtorácica tem excelente rendimento (alta sensibilidade); em países onde a tuberculose é endêmica, como o Brasil, a presença de ADA superior a 40, sem dados clínicos sugestivos de empiema, artrite reumatoide, mesotelioma ou linfoma, permite o início do tratamento; - Apesar da estimativa de que 60 a 70% dos pacientes com tuberculose pleural evolvem com resolução espontânea sem tratamento (não ocorre na forma de empiema tuberculoso), o tratamento específico é necessário por ter sido observado, em estudos prévios, que os que apresentam cura espontânea apresentarão, em 60% das vezes, quadro de tuberculose no futuro (pulmonar ou miliar); - O tratamento é o mesmo recomendado para tuberculose pulmonar – esquema básico por 6 meses.
	<ul style="list-style-type: none"> - Os tumores que mais frequentemente comprometem a pleura, em ordem decrescente de frequência, são tumores de pulmão, de mama e linfoma; - O derrame é um exsudato com predomínio de linfócitos; - O método diagnóstico ideal é a biópsia por videotoracoscopia (citologia oncoética e biópsia transtorácica têm baixo rendimento); - Em pacientes com derrames pleurais repetidos por neoplasia, pode-se indicar pleurodese.

Derrame parapneumônico	<ul style="list-style-type: none"> - Os derrames parapneumônicos apresentam 3 fases evolutivas: exsudativa (acúmulo de líquido estéril, com exsudato neutrofílico), fibrinopurulenta (líquido espesso ou purulento, Gram e culturas eventualmente positivos, reduções de pH e de glicose) e de organização (formação de carapaça de fibrina, com organização do derrame); - Na maioria das vezes, a toracocentese é desnecessária, sendo o tratamento da infecção pulmonar efetivo em controlar a efusão pleural; - São regras do derrame parapneumônico: <ul style="list-style-type: none"> - Quando puncionar? Sempre que a espessura na radiografia em decúbito lateral for superior a 10mm ou se houver loculações; - Quando drenar? Sempre que cultura ou Gram for positivo, quando o pH for inferior a 7 (entre 7 e 7,2 a decisão deve ser individualizada para cada caso) e quando a glicose for <40mg/dL; - Quando realizar toracoscopia ou decorticação? Quando houver loculações ou a evolução não for favorável mesmo após drenagem. - O tratamento medicamentoso é dirigido à pneumonia.
Embolia pulmonar	Pode causar derrame transudativo (geralmente em casos de TEP submáculo ou maciço) ou exsudativo. Em ambas as situações, o volume é pequeno; nos exsudatos, o derrame comumente é hemático.
Pleurite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> - É mais comum nos homens do que nas mulheres com artrite; 80% têm nódulos subcutâneos e artrite reumatoide de longa data; - É comum o aparecimento de febre, tosse e dor torácica; - O derrame costuma ser de tamanho pequeno a moderado e bilateral em 25% dos pacientes; também pode regredir espontaneamente de um lado e surgir, em seguida, do outro; - Em 1/3, há manifestações pulmonares associadas; - A pleura torna-se espessada e apresenta vários nódulos; - O líquido pleural tem glicose baixa, pH reduzido e alto título de fator reumatoide (>1:320). Pode haver predomínio de neutrófilos ou de linfócitos; - A resposta terapêutica ao uso de corticoides não é boa. Boa parte dos pacientes tem resolução espontânea.
Pleurite lúpica	<ul style="list-style-type: none"> - Costuma fazer parte de uma exacerbão sistêmica da doença; - Geralmente, o derrame pleural é pequeno e bilateral em até 20% dos casos; - As características do derrame pleural são: exsudativo, glicose normal ou baixa e possível predomínio de neutrófilos precocemente evoluindo com predomínio linfomononuclear; - O achado de fator antinúcleo positivo no líquido pleural não costuma fornecer informação adicional à obtida pelos testes sorológicos, e essa pesquisa de rotina não é mais recomendada; - Ao contrário da artrite reumatoide, responde bem a corticosteroides.

40

Pneumonia adquirida na comunidade

1. Etiologia

Em até 50% dos pacientes com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) não se consegue saber qual agente causou a pneumonia. Essa realidade não é apenas brasileira, sendo global a dificuldade de diagnóstico etiológico.

Dos vários estudos disponíveis, incluindo estudos brasileiros, pode-se concluir que:

- O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) é o germe mais frequentemente isolado, inclusive quando a etiologia é desconhecida;
- A comprovação da etiologia da PAC não resulta em menor mortalidade quando comparada com a antibioticoterapia empírica adequada e instituída precocemente.

Patógenos mais comuns em PAC, em ordem decrescente PAC ambulatorial (leve)

- *S. pneumoniae*;
- *M. pneumoniae*;
- *C. pneumoniae*;
- Vírus respiratórios;
- *H. influenzae*.

Internados (não em UTI)		
- <i>S. pneumoniae</i> ;		
- <i>M. pneumoniae</i> ;		
- <i>C. pneumoniae</i> ;		
- Vírus respiratórios;		
- <i>H. influenzae</i> ;		
- <i>Legionella</i> sp.		
Internados em UTI (grave)		
- <i>S. pneumoniae</i> ;		
- Bacilos Gram negativos;		
- <i>H. influenzae</i> ;		
- <i>Legionella</i> sp.;		
- <i>S. aureus</i> .		
Grupos	Agentes	Os mais frequentes (%)
Bactérias aeróbias Gram positivas	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16 a 40
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	--
Bactérias atípicas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6 a 18
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	6 a 16
	<i>Legionella pneumophila</i>	4
Bactérias aeróbias Gram negativas	<i>Haemophilus influenzae</i>	<1 (queda importante pós-vacinação)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	--
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 a 5
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	--
Bactérias anaeróbias (aspiração)	<i>Bacteroides</i> spp.	--
	<i>Fusobacterium</i> spp.	--
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	--
	<i>Prevotella</i> spp.	--
Vírus respiratórios	<i>Influenza A ou B</i>	--
	Vírus sincicial respiratório	7 a 10 para todos os vírus respiratórios
	Parainfluenza 1, 2 ou 3	--
	Adenovírus	--

*Observação: em todas as faixas etárias, em todo tipo de paciente (HIV, idoso, criança) o principal agente é o *S. pneumoniae*. Portanto, é a bactéria a ser tratada em qualquer tipo de pneumonia.*

- Situações especiais

Quando pensar em risco de agentes específicos (Tabela a seguir):

Fatores de risco para germes específicos	
Bacilos Gram negativos	
- Residente em casa de repouso;	
- Doença cardiopulmonar de base;	
- Múltiplas comorbidades;	
- Recente uso de antibióticos.	
<i>Pseudomonas</i>	
- Bronquiectasias; fibrose pulmonar;	
- Uso de corticosteróide crônico (prednisona >10mg/d);	
- Antibiótico de largo espectro por mais de 7 dias no último mês;	
- Desnutrição grave.	
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;	
- Tabagismo.	

Pneumococo resistente
- >65 anos;
- Uso de betalactâmicos nos últimos 3 meses;
- Alcoolismo;
- Múltiplas comorbidades;
- Imunossupressão.
Anaeróbios
- Alcoolismo;
- Doença neurológica;
- Distúrbio de deglutição;
- Rebaixamento do nível de consciência;
- Convulsão;
- Mau estado dentário;
- Obstrução brônquica.

Alguns grupos específicos de pacientes e algumas características da pneumonia estão apresentadas na Tabela a seguir:

Idoso >80 anos
- Pneumococo: germe mais frequente;
- Aspiração é mais frequente;
- Complicações intra-hospitalares: 35%;
- Mortalidade: 15%;
- Fatores de pior prognóstico:
· Gram negativo;
· Choque;
· Insuficiência renal aguda;
· <i>Delirium</i> de entrada;
· Insuficiência respiratória.
Residente em casa de repouso
- Mais dor pleurítica e tosse;
- Mais <i>delirium</i> ;
- Maior mortalidade;
- Perfil microbiano igual ao dos não residentes em casa de repouso.

Ao se comparar os tipos de infecção, existem ainda as diferenças entre bactérias aeróbias e anaeróbias, conforme a Tabela a seguir:

Característica	Pneumonia causada por bactéria "típica"	Pneumonia causada por bactéria "atípica"
Causador	<i>S. pneumoniae</i> na maioria das vezes	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; - <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ; - <i>Legionella pneumophila</i> .
Característica clínica	Quadro típico de tosse produtiva, febre e dor torácica (febre geralmente alta)	Febre baixa, tosse seca
Imagem radiológica	Broncograma aéreo, padrão lobar ou de broncopneumonia	Padrão alveolar, broncograma mais difícil de ser visto; mais difuso
Tempo de início dos sintomas	Quadro agudo, horas ou poucos dias	Quadro arrastado, dias ou até semanas

2. Quadro clínico – pontos fundamentais

O diagnóstico baseia-se na presença de sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior – tosse e 1 ou mais dos seguintes sintomas:

- Expectorção, dispneia e dor torácica;
- Achados focais no exame físico do tórax;
- Taquipneia, taquicardia e hipotensão;

- Manifestações sistêmicas (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias e temperatura superior a 37,8°C), corroboradas pela presença de uma opacidade pulmonar nova, detectada por radiografia de tórax.

Outras condições clínicas podem manifestar-se de forma semelhante, o que pode causar dificuldades ao médico da atenção primária e da urgência quanto ao diagnóstico apropriado da PAC. Os achados semiológicos têm apenas acurácia moderada, não permitindo confirmar ou excluir o diagnóstico de PAC de forma segura.

A idosos, imunocomprometidos ou pacientes com doença de base grave recomenda-se realizar radiografia de tórax.

O idoso pode apresentar apenas confusão, sem febre ou tosse, com sonolência, anorexia, quedas ou descompensação de alguma doença de base.

- Quando pensar em infecção pulmonar causada por *Pseudomonas*?

A importância da infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* é pensar que o tratamento não engloba os antimicrobianos usualmente indicados. O tratamento de um paciente nessa situação deve incluir um betalactâmico com quinolona, de acordo com o fluxograma no início desta seção. Fatores de risco para infecção por *Pseudomonas*:

- Bronquiectasias;
- Fibrose cística;
- Uso de antibiótico de amplo espectro por mais de 7 dias nos últimos 30 dias;
- Internação recente (últimos 7 dias);
- Uso de corticóide (>10mg/d de prednisona ou equivalente) cronicamente;
- Pacientes transplantados ou em uso de quimioterapia ou imunomoduladores (interferona peguilada, azatioprina, etanercepte, rituximabe);
- Neutropênicos (<1.000/mm³).

3. Imagem

Na suspeita de pneumonia, um exame de imagem deve ser realizado obrigatoriamente. A suspeita ocorrerá em pacientes com síndrome respiratória febril aguda:

- Dispneia ou dor pleurítica;
- Taquipneia ou taquicardia;
- Hipoxemia;
- Crepitações localizadas ao exame físico.

A radiografia de tórax em posteroanterior e perfil tem boa sensibilidade, embora possa falhar em casos pontuais. Em casos de imagem inicial normal, se a suspeita for elevada, tomografia pode ser realizada. Tomografia normal afasta o diagnóstico de pneumonia.

4. Exames adicionais

Os exames laboratoriais de importância são hemograma e marcadores de atividade inflamatória/bacteriana, como Proteína C Reativa (PCR) e procalcitonina. Outros exames, como análise de eletrólitos e função renal, serão úteis para avaliar a repercussão sistêmica da infecção.

Toracocentese estará indicada na presença de derrame clinicamente significativo (mais que 10mm de lâmina na radiografia em decúbito lateral), para avaliar a presença de derrame complicado.

A positividade de hemoculturas é reduzida, mas é recomendada em casos específicos, assim como a pesquisa urinária de antígenos.

A Tabela a seguir mostra os principais exames e suas utilidades:

ELISA na urina (antígenos)	- Para pacientes internados que não melhoram com tratamento inicial;
	- Pesquisa de <i>Legionella</i> : sensibilidade de até 100%;
	- Pesquisa de pneumococo: sensibilidade de até 82%;
	- Útil para pacientes que serão internados;
	- Observação: a pesquisa de pneumococo leva de 3 a 6 semanas para negativar.

Exames complementares indicados para a investigação etiológica da PAC					
Evidências	Hemocultura	Bacterioscopia e cultura de escarro	Antígeno urinário para pneumococo e Legionella sp.	Lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal	Outros
Admissão em UTI PAC grave	Sim	Sim	Sim	Sim	Aspirado, se realizada intubação traqueal
Abuso de álcool	Sim	Sim	Sim	Sim	--
Doença estrutural	Não	Sim	Não	Não	--
Infiltrado cavitário	Sim	Sim	Não	Não	BAAR
Derrame pleural	Sim	Sim	Sim	Não	Toracocentese

Observação: não realizar em caso de falha de tratamento ambulatorial.

5. Conduta

Após definir o diagnóstico de pneumonia, devem-se checar os seguintes pontos:

- O tratamento é ambulatorial ou hospitalar?
- Que antibiótico introduzir empiricamente?

Para tanto, um escore muito utilizado é o CRB-65. Essa escala prediz mortalidade em pacientes com PAC. CRB-65 é o acrônimo para:

- Confusão mental;
- Ureia: níveis séricos superiores a 50mg/dL (pode ser dispensável);
- Respiração: frequência respiratória >30irpm;
- Pressão sanguínea (*Blood pressure*): sistólica <90mmHg ou diastólica <60mmHg;
- Idade >65 anos.

Portanto, a definição do local de tratamento (se ambulatorial ou hospitalar) pode englobar o somatório de vários fatores e ainda o escore CURB-65, caracterizando em etapas esta classificação:

1 - Avaliar a presença de doenças associadas.
2 - Avaliar CURB-65. - 0: ambulatorial; - 1 a 2: considerar tratamento hospitalar; - 3 a 4: hospitalização.
3 - Avaliar o grau de oxigenação e o comprometimento radiológico: - SpO ₂ <90% – indicação de internação; - Radiografia de tórax: · Extensão radiológica; · Derrame pleural suspeito de empiema.
4 - Avaliar os fatores sociais e cognitivos: - Ausência de familiar ou cuidador no domicílio: · Necessidade de observação da resposta ao tratamento; · Capacidade de entendimento da prescrição.
5 - Avaliar os fatores econômicos: - Acesso aos medicamentos; - Retorno para avaliação.
6 - Avaliar a aceitabilidade da medicação oral.
7 - Julgamento clínico.

6. Pneumonia adquirida na comunidade grave

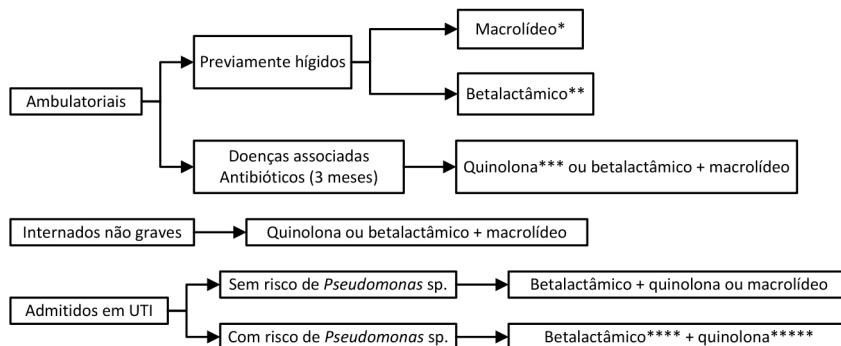
PAC grave é definida como aquela em que há maior probabilidade de deterioração do quadro clínico ou alto risco de morte.

- A indicação de admissão à UTI é mandatória para o manejo adequado desse grupo de pacientes;
- A presença de choque séptico e a necessidade de ventilação mecânica são critérios absolutos de admissão à UTI;
- Na presença de 1 critério maior ou 2 menores, define-se pneumonia grave.

Critérios maiores
- Choque;
- Necessidade de ventilação mecânica.
Critérios menores
- $\text{paO}_2 - \text{FiO}_2 < 250$;
- Infiltrados multilobares;
- Pressão arterial sistólica < 90mmHg;
- Frequência respiratória $\geq 30\text{irpm}$;
- Confusão mental recente;
- Ureia > 50mg/dL;
- Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$);
- Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$);
- Hipotermia ($< 36^\circ\text{C}$).

Fonte: IDSA/ATS Guidelines, Clin Infect Dis, 2007.

7. Tratamento



* Azitromicina 500mg, VO; claritromicina de liberação rápida 500mg, 12/12h, VO, por até 7 dias. Se for usar quinolona para pacientes ambulatoriais com doenças prévias ou uso de antibióticos recentes, combinar sempre com betalactâmicos.
** Com o uso de betalactâmico isolado, considerar a possibilidade de 1 falha a cada 14 pacientes tratados. Amoxicilina 500mg, 1 comprimido, 8/8h, VO, por 7 dias; portanto, o uso de betalactâmicos isoladamente deve ser exceção, e não regra, no tratamento de PAC.

*** Levofloxacino 750mg/d; moxifloxacino 400mg/d. Lembrar que o gemifloxacino está praticamente fora do mercado pela grande quantidade de rash (por isso, não deve ser incluído como quinolona).

**** Drogas ditas antipneumococo/anti-Pseudomonas: pipercacilina-tazobactam, cefepima, imipeném ou meropeném.

***** A quinolona, neste caso, deve ser o levofloxacino (na dose de 750mg). Apesar de o ciprofloxacino ter ação para tratamento respiratório alto, seu uso deve ser desencorajado para PAC, pela baixa concentração pulmonar.

Figura 1 - Antibioticoterapia empírica inicial conforme estratificação por nível de gravidade

Na Tabela a seguir, aparecem diversos antimicrobianos que podem ser usados para tratamento, associados a suas respectivas doses:

Macrolídeos	
Azitromicina	500mg/d IV ou VO
Clarithromicina	500mg IV ou VO 12/12h
Eritromicina	500mg VO 6/6h (muita intolerância, última opção terapêutica)
Quinolonas (respiratórias)	
Levofloxacino	750mg/d IV ou VO
Moxifloxacino	400mg/d IV ou VO
Gemifloxacino	320mg/d Apesar da forte potência contra pneumococo (até 30 vezes mais), está cada vez mais em desuso pela grande quantidade de rash

Betalactâmicos (ideais para tratamento de internados)	
Ceftriaxona	1g IV 12/12h
Cefotaxima	1g IV 8/8h
Ampicilina	2g IV 6/6h
Betalactâmicos (com ação anti-<i>Pseudomonas</i> para pacientes internados)	
Cefepima	2g IV 8/8h
Ceftazidima (cada vez menos potente para <i>Pseudomonas</i> hospitalar. Só usar se flora hospitalar conhecida e sensível)	2g IV 8/8h
Betalactâmicos (com ação anti-<i>Pseudomonas</i> para pacientes internados e anaeróbios)	
Piperacilina-tazobactam	4/0,5g IV 8/8h
Ampicilina-sulbactam	3g IV 6/6h
Carbapenêmicos (indicação para pacientes com bactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido e falha ao uso de betalactâmicos prévios)	
Imipeném	500mg IV 6/6h
Meropeném	1g IV 8/8h
Ertapeném (lembre que não tem ação contra <i>Pseudomonas</i>)	1g IV 1x/d
Glicopeptídios (indicação na cobertura de estafilococos meticilinorresistentes; uso, ainda, em pacientes com intubação prolongada ou falha ao uso de cobertura ampla para Gram negativos)	
Vancomicina	1g 12/12h (em pacientes graves, dose de ataque de 25mg/kg na 1ª dose)
Teicoplanina (pouca diferença se usada por ocorrer rash com a vancomicina, já que é glicopeptídio. Um pouco menos nefrotóxica)	- 400mg 12/12h, por 3 dias iniciais; - 400mg/d após 3º dia; - Uso facilitado, pois pode ser administrada IM ou IV.

8. Antibioticoterapia empírica a pacientes com aspiração orotraqueal

Características	Pneumonite aspirativa	Pneumonia aspirativa
Mecanismo	Aspiração de conteúdo gástrico estéril	Aspiração de conteúdo orofaríngeo contaminado
Fisiopatologia	Lesão pulmonar aguda química	Proliferação bacteriana com destruição do parênquima pulmonar
Bacteriologia	Inicialmente estéril; possivelmente com infecção sobreposta	Mais frequentes: pneumococo, <i>Haemophilus</i> , <i>Staphylococcus</i> e bacilos Gram negativos; eventualmente, anaeróbios
Fatores predisponentes	Rebaixamento do nível de consciência	Disfagia e dismotilidade gástrica
Idade dos pacientes	Qualquer idade; usualmente, adultos jovens	Maioria: idosos
Apresentação típica	Adulto que apresenta rebaixamento evolui com sintomas respiratórios e com infiltrado pulmonar; varia desde quadros leves até muito graves	Idoso, acamado, com sequela neurológica, institucionalizado, com disfagia, que passa a apresentar queixas respiratórias e infiltrado pulmonar, geralmente por dias

Situações clínicas	Recomendações
Pneumonite aspirativa química	Suporte clínico e aguardar de 24 a 48 horas; caso os sintomas persistam ou piorarem, tratamento como pneumonia aspirativa
Pneumonia aspirativa em pacientes sem fatores de risco	Ceftriaxona: 2g, IV 1x/d, ou quinolona com espectro antipeumocócico
Pneumonia aspirativa em pacientes com fatores de risco	Ceftriaxona ou quinolona com espectro antipeumocócico, associada a clindamicina

41

Tuberculose

1. Epidemiologia

Cerca de 1/3 da população está infectado por *Mycobacterium tuberculosis*. Em 2015, o Brasil estava em 17º lugar em casos de tuberculose (TB) no mundo, entre os 22 países que correspondem a 80% dos casos mundiais. Trata-se de uma doença de notificação compulsória, mas deve ser notificada somente após a confirmação ou tratamento empírico.

2. Fisiopatologia

- Doença infecciosa crônica causada por micobactérias que apresentam crescimento lento;
- A transmissão ocorre por aquisição do bacilo, proveniente de aerossóis de secreções respiratórias de indivíduos bacilíferos, por pessoas suscetíveis;
- São fatores de risco para desenvolvimento de TB: infecção por HIV e/ou AIDS, outras condições de imunodepressão, etilismo, desnutrição, uso prolongado de corticosteroides, diabetes mellitus, doenças autoimunes, uso de terapia imunossupressora baseada em anticorpos anti-TNF, extremos de idade (crianças <5 anos e idosos >60 anos);
- Incubação: de 6 a 14 semanas; após esse período, já é possível observar reação tuberculínica positiva;
- Locais com alta tensão de oxigênio são mais propícios à proliferação de *M. tuberculosis*;
- A infecção por micobactéria induz infiltrado inflamatório crônico específico granulomatoso;
- Pela via linfática, os macrófagos com bacilos fagocitados vão para os linfonodos hilares, originando o complexo primário ou de Gohn. No período que vai da inalação do bacilo até a formação de uma resposta específica (hipersensibilidade tardia), o bacilo circula por todo o corpo, inclusive pelo parênquima pulmonar – fase de disseminação hematogênica pré-alérgica ou primária. Se a hipersensibilidade tardia não ocorrer, teremos um quadro de TB miliar primária.

3. Definições

Sintomático respiratório – caso suspeito	Tosse por mais de 3 semanas
Diagnóstico de tuberculose	- Bacilosscopia ou cultura identificando micobactéria; ou - Quadro clínico, epidemiológico e imanológico sugestivo.
Imagem típica	Cavitação em lobos superiores, geralmente acompanhada de nódulos centrolobulares vistos à tomografia (disseminação broncogênica)
Falência do tratamento	- Escarro fortemente positivo no início, mantendo até o 4º mês; - Escarro positivo inicialmente, com negativação e nova positivação por 2 meses seguidos, a partir do 4º mês.
Resistência primária	- Principais fatores de risco: · Procedência de áreas de alto risco de resistência primária; · Profissionais de saúde e comunicantes de pacientes com TB multirresistente.
Resistência adquirida	Ocorre nos pacientes que foram submetidos a tratamento específico prévio.
TB multirresistente	- Pacientes que apresentam resistência a, pelo menos, 2 das 4 drogas do esquema inicial; - Fatores de risco: abandono e irregularidade de tratamento.
Comunicantes	Coabitam com paciente portador de TB pulmonar bacilífera.

4. Diagnóstico

Bacilosкопia*

- Recomenda-se a coleta de 2 a 3 amostras de escarro;
- Deve ser solicitada se houver:
 - Critérios de definição de sintomático respiratório: tosse e expectoração há 3 semanas ou mais;
 - Suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse (exame de escarro);
 - Suspeita clínica de TB extrapulmonar (exame em materiais biológicos diversos).
- Suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopy repetidamente negativa;
- Suspeitos de TB com amostras paucibacilares (poucos bacilos).

Cultura para micobactéria**

- Suspeitos de TB com dificuldades de obtenção da amostra (por exemplo, crianças);
- Suspeitos de TB extrapulmonar;

Cultura com identificação e teste de sensibilidade

- Contatos de casos de TB resistente;
- Pacientes com antecedentes de tratamento prévio, independentemente do tempo decorrido;
- Pacientes imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV;
- Pacientes com baciloscopy positiva no final do 2º mês de tratamento;
- Falência ao tratamento anti-TB;

Radiológico

- Deve ser solicitado para todo paciente com suspeita clínica de TB pulmonar;
- Se a baciloscopy for positiva: função de exclusão de doença pulmonar associada e avaliação evolutiva do quadro pulmonar;
- Diferenciação de formas de TB da apresentação atípica.

Prova tuberculínica

Não é útil para o diagnóstico de tuberculose no adulto. Tem aplicação apenas para definição de tuberculose latente.

- PPD <5mm é não reator;
- PPD ≥5mm é considerado como reator.

Histopatológico

- Útil na investigação das formas extrapulmonares;
- Granuloma, geralmente com necrose caseosa e infiltrado histiocitário de células multinucleadas;
- Nos casos de TB miliar ou HIV positivo com imunodeficiência avançada – granuloma fróxido (pouca resposta inflamatória).

Teste molecular rápido para detecção de TB – GeneXpert®

- Utilizado em vários centros. Trata-se de um teste rápido com uso de biologia molecular e avaliação em escarro. Seria como uma PCR em tempo rápido;
- Apresenta vantagem de sensibilidade a rifampicina já no momento da liberação do exame.

Outros métodos

- Hemocultura: em pacientes HIV positivo ou com AIDS em que há suspeita de doença disseminada;
- ADA: aumento da atividade no líquido pleural, se apresentar predominio de linfócitos (acima de 80%) e proteína alta (exsudato), indica pleurite tuberculosa. Discute-se uso de ADA em meningite e pericardite tuberculosa;
- PCR: ainda utilizado em situações de difícil diagnóstico, como líquor ou líquido pleural.

* Evitar indução de escarro com salina 3% em locais que não possuam pressão negativa.

** Existe uma tendência atual de que, sempre que disponível, deve-se pedir a cultura para micobactéria e antibiograma se necessário.

Observação: em algumas situações, métodos combinados de baciloscopy, cultura e anatomo-patológico são essenciais no diagnóstico da TB. Na TB urinária, por exemplo, a clínica é frustrada (hematuria com cistite de repetição, disúria e leucocitúria com persistente cultura para bactérias negativa). Nesse caso específico, a coleta de várias amostras de urina, com centrifugação e cultura para micobactérias do centrifugado (além da baciloscopy com Bacilo Álcool-Ácido-Resistente – BAAR), é de suma importância. Pode, ainda, ser necessária biópsia de bexiga ou próstata, em cistoscopia para diagnóstico.

5. Diagnóstico na criança

Quadro clínico-radiológico	Contato com adulto TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adenomegalia hilar ou padrão miliar, condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado >2 semanas; condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) >2 semanas, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns. 15 pontos	Próximo, nos últimos 2 anos 10 pontos	- ≥5mm em não vacinados com BCG; - Vacinados ≥2 anos; - Imunossuprimidos; ou - ≥10mm em vacinados <2 anos. 15 pontos	Desnutrição grave 5 pontos

Quadro clínico-radiológico		Contato com adulto TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Assintomático ou com sintomas <2 semanas 0 pontos	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo <2 semanas 5 pontos			
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Subtrair 10 pontos	Radiografia normal Subtrair 5 pontos	Ocasional ou negativo 0 ponto	0 a 4mm 0 ponto	Eutrófico 0 ponto
<i>Nota: esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG.</i>				
<i>Interpretação:</i> - ≥40 pontos: diagnóstico muito provável; - 30 a 35 pontos: diagnóstico possível; - ≤25 pontos: diagnóstico pouco provável.				

6. Tratamento

- Esquemas de tratamento

De acordo com a situação do caso, os esquemas a serem adotados são os apresentados na Tabela a seguir:

Esquema básico de tratamento					
	Regimes*	Fármacos	Faixas de peso	Unidades/dose	Meses
Esquema I	2RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 a 35kg	2 comprimidos	2
			36 a 50kg	3 comprimidos	
			>50kg	4 comprimidos	
Esquema I	4RH Fases de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 cápsula	20 a 35kg	1 cápsula 300/200	4
			36 a 50kg	1 cápsula 300/200 + 1 cápsula 150/100	
			>50kg	2 cápsulas 300/200	

* Na 1ª falha terapêutica ou no abandono, não existe mais o esquema IR, e após coleta de culturas de BAAR o mesmo esquema deve ser reintroduzido.

Esquema de tratamento para adultos e adolescentes com meningoencefalite					
	Regimes	Fármacos	Faixas de peso	Unidades/dose	Meses
Esquema II	2RHZE* Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 a 35kg	2 comprimidos	2
			36 a 50kg	3 comprimidos	
			>50kg	4 comprimidos	
Esquema II	7RH Fases de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 cápsula	20 a 35kg	1 cápsula 300/200	7
			36 a 50kg	1 cápsula 300/200 + 1 cápsula 150/100	
			>50kg	2 cápsulas 300/200	

* Nesse caso, há associação de corticosteroide nos 2 primeiros meses.

7. Efeitos colaterais

Medicações	Efeitos colaterais
Isoniazida (H)	<ul style="list-style-type: none"> Efeitos adversos mais importantes: toxicidade hepática e hepatite potencialmente fatal; Outras reações: a neuropatia periférica é a mais comum; Artralgia e distúrbios hematológicos (anemia e agranulocitose) também são descritos;
Rifampicina (R)	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidade direta do trato gastrintestinal e do fígado: anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia. Bilirrubinas acima de 3 a 5 vezes o valor normal implicarão sua suspensão, podendo-se retomar após a normalização do exame. Quanto às transaminases, devem ser aplicados os mesmos princípios da monitorização da isoniazida; Toxicidade imunomediatada: eritema, urticária e conjuntivite, púrpura trombocitopênica ou hemólise autoimune. São mais frequentes com o uso intermitente da rifampicina. Indica suspensão do uso.

Medicações	Efeitos colaterais
Pirazinamida (Z)	<ul style="list-style-type: none"> - Quando de curta duração, não apresenta problema sério de toxicidade hepática; - Pode causar hiperuricemias sérica; - Poliartralgia: em 40%, responde bem a anti-inflamatórios ou allopurinol e não requer a suspensão da droga.
Etambutol (E)	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos incomuns; - Em doses aumentadas: neuropatia retrobulbar, manifestada por diminuição da acuidade visual. É reversível após semanas a meses da suspensão do etambutol.

8. Situações especiais

A - Gravidez

- A gestante deve ser tratada segundo o esquema I, sendo recomendada apenas a introdução da piridoxina;
- Não existe contraindicação ao uso do leite materno;
- Após o nascimento, caso a mãe seja bacilífera ou esteja em tratamento por menos de 3 meses, a criança deve receber a quimioprofilaxia com isoniazida por 3 meses. Após esse período, deverá ser realizado teste tuberculínico (PPD) na criança e, se for positivo, deve-se prolongar a quimioprofilaxia por mais 3 meses e investigar a possibilidade de doença ativa. Se negativo, deve-se interromper a isoniazida e aplicar o BCG.

B - Coinfecção tuberculose-HIV

Em pacientes com HIV, há algumas considerações importantes:

- A apresentação, por vezes, pode carecer de cavações pulmonares, pela atividade reduzida de linfócitos;
- Há interação do Inibidor de Protease (IP) com a rifampicina, levando a grande risco de toxicidade e à diminuição da efetividade (diminuição do nível sérico) do IP; assim, ou se evita o uso de IP (ideal), ou se modifica a rifampicina por rifabutina;
- O risco de efeitos adversos, como toxicidade hepática, é maior.

9. Seguimento

- Baciloscopy de controle: 2º, 4º e 6º meses, nos esquemas iniciais; e 3º, 6º, 9º e 12º meses, no caso dos esquemas especiais;
- Acompanhamentos clínico e radiológico periódicos.

10. Controle pós-cura

Devem realizar: portadores de HIV/AIDS ou outras imunodeficiências; pacientes com graves sequelas anatômicas ou funcionais; e os que tiveram graves efeitos adversos durante toda a evolução da terapia, sem comprovação bacteriológica da cura.

11. Prevenção

A - Controle dos contatos

Todos os comunicantes dos pacientes com TB, prioritariamente dos pacientes bacilíferos, devem comparecer à unidade de saúde para exame. Quando sintomático respiratório, aplica-se a rotina prevista para o diagnóstico de TB. Naqueles sem sintomatologia respiratória, deverá ser feito raio x de tórax. Após serem examinados e não sendo constatada TB-doença, deve-se orientá-los a procurar a unidade de saúde em caso de aparecimento de sintomas respiratórios.

B - Vacinação BCG

- Recém-nascidos, ainda na maternidade, com peso maior ou igual a 2kg e sem intercorrências clínicas;

- Recém-nascidos filhos de mães com AIDS;
- Crianças soropositivas para HIV, desde que sejam tuberculinonegativas e não apresentem os sintomas dessa síndrome;
- Contatos de pacientes com hanseníase: aplicação de 2 doses da vacina BCG a todos os contatos intradomiciliares;
- Profissionais de serviços de saúde: se PPD negativo;
- Conscritos do serviço militar: se PPD negativo;
- População indígena: vacinar com BCG toda a população que não apresenta cicatriz vacinal;
- Recomenda-se revacinar (2^a dose) todas as crianças na idade escolar (6 a 14 anos), preferencialmente aos 10 anos (independente de haver ou não cicatriz vacinal). O Programa Nacional de Imunizações não recomenda revacinar a população indígena.

C - Tratamento da tuberculose latente

A principal mudança no esquema de profilaxia do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil em 2011 foi a redução do valor de PPD considerado forte reator, de 10mm para 5mm. Isso implica a avaliação de tratamento de TB latente (nome correto para a profilaxia) ≥5mm em adultos.

- A isoniazida é a droga de eleição para a quimioprofilaxia, durante 6 meses, na dose de 5mg/kg/d (máximo de 300mg/d);
- Para recém-nascidos coabitantes de foco tuberculoso ativo, administrar por 3 meses e, após esse período, fazer a prova tuberculínica. Se a criança for reatora, a quimioprofilaxia deve ser mantida por mais 3 meses; se for não reatora, interrompe-se o uso da isoniazida e vacina-se com BCG;
- Crianças contatos de casos bacilíferos: a) PPD ≥5mm se vacinadas com a BCG há mais de 2 anos ou qualquer condição imunossupressora; b) PPD ≥10mm em crianças vacinadas há menos de 2 anos;
- Indivíduos com viragem tuberculínica recente (até 12 meses), isto é, que tiveram um aumento na resposta tuberculínica de, no mínimo, 5mm;
- População indígena: em todo contato de tuberculoso bacilífero com PPD >5mm, independente da idade e do estado vacinal;
- Imunodeprimidos: contatos intradomiciliares de tuberculosos, sob decisão médica;
- Reatores fortes à tuberculina, sem sinais de TB ativa, mas com condições clínicas associadas ao alto risco de desenvolvê-la, como alcoolismo, diabetes mellitus insulinodependente, nefropatias graves, sarcoidose, linfomas, pacientes em uso prolongado de corticosteroides, pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica e tratamento com imunodepressores, portadores de imagens radiográficas compatíveis com TB inativa e sem história de quimioterapia prévia;
- Coinfectados por HIV e *M. tuberculosis*: esse grupo deve ser submetido a prova tuberculínica, sendo de 5mm o limite da reação ao PPD para se considerar uma pessoa infectada pelo *M. tuberculosis*. Aqueles com PPD reator deverão receber quimioprofilaxia, tendo sido afastada a possibilidade de TB ativa. Não é recomendada a quimioprofilaxia de indivíduos HIV positivo com PPD negativo (0 a 4mm), independentemente da contagem de CD4+. Nesses casos, deve-se repetir o PPD a cada 6 meses.

42

Gripe

1. Introdução

Os primeiros relatos suspeitos de infecção pelo vírus *influenza* datam do século V a.C. As epidemias pelo vírus ceifaram um incontável número de indivíduos. A última pandemia ocorreu no ano de 2009, com o subtipo H1N1, muito parecido com o da gripe espanhola. Hoje, o H1N1 já é o vírus *influenza* dominante em todo o mundo, cujas manifestações podem ser graves e até mesmo fatais.

2. Quadro clínico

Incubação	1 a 7 dias
Gastrintestinais	Vômitos e diarreia
Gerais	<ul style="list-style-type: none"> - Febre alta >39°C; - Fadiga; - Mialgia; - Cefaleia.
Respiratórios	<ul style="list-style-type: none"> - Tosse; - Odinofagia; - Coriza hialina; - Dispneia.

Complicações e quadro clínico mais esperado

- Exacerbação de condição crônica de base;
- Sinusite, otite, bronquiolite, asma;
- Pneumonia, injúria pulmonar aguda, insuficiência respiratória;
- Miocardite, pericardite;
- Miosite, rhabdomiólise;
- Encefalite, convulsões, mal epiléptico;
- Resposta inflamatória sistêmica;
- Insuficiência renal;
- Sepse;
- Disfunção multiorgânica.

3. Suspeita, diagnóstico e critérios de gravidade

Conforme o Ministério da Saúde, o caso suspeito de gripe depende de:

- Febre repentina; e
- 1 sintoma respiratório: tosse ou odinofagia; e
- 1 sintoma sistêmico: mialgia, ou cefaleia, ou artralgia etc.

A Organização Mundial da Saúde recomenda que seja realizada a detecção qualitativa do vírus por meio de PCR em tempo real em secreções de nasofaringe e orofaringe.

É reconhecido que existem grupos com maior probabilidade de evolução inadequada:

- Grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até 2 semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal);
- Adultos ≥60 anos;
- Crianças <5 anos (sendo que o maior risco de hospitalização está entre menores de 2 anos, especialmente as menores de 6 meses com maior taxa de mortalidade);
- População indígena aldeada;
- Indivíduos menores de 19 anos em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de síndrome de Reye);
- Indivíduos que apresentem:
 - Pneumopatias (incluindo asma);
 - Pacientes com tuberculose de todas as formas (há evidências de maior complicaçāo e possibilidade de reativação);
 - Cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica);
 - Nefropatias;
 - Hepatopatias;
 - Doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme);
 - Distúrbios metabólicos (incluindo *diabetes mellitus*);
 - Transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesão medular, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, acidente vascular encefálico ou doenças neuromusculares);

- Imunossupressão associada a medicamentos, neoplasias, HIV/AIDS ou outros;
- Obesidade (especialmente aqueles com Índice de Massa Corpórea – IMC – ≥ 40 em adultos).

Exames complementares para rastreio de complicações	Achados sugestivos de gravidade
Hemograma	Leucocitose ou leucopenia
DHL	Aumentado sinal de severidade da doença
CPK	Risco de rabdomiólise
Raio x	Infiltrado intersticial bilateral

4. Tratamento

Drogas	Faixas etárias		Posologias
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75mg VO, 12/12h, 5 dias
		$\leq 15\text{kg}$	30mg VO, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano	$>15\text{kg} \text{ a } 23\text{kg}$	45mg VO, 12/12h, 5 dias
		$>23\text{kg} \text{ a } 40\text{kg}$	60mg VO, 12/12h, 5 dias
		$>40\text{kg}$	75mg VO, 12/12h, 5 dias
		$<3 \text{ meses}$	12mg VO, 12/12h, 5 dias
		3 a 5 meses	20mg VO, 12/12h, 5 dias
		6 a 11 meses	25mg VO, 12/12h, 5 dias
	Adulto		10mg: 2 inalações de 5mg, 12/12h, 5 dias
	Criança	$\geq 7 \text{ anos}$	10mg: 2 inalações de 5mg, 12/12h, 5 dias
Zanamivir (Relenza®)			

Detalhes no tratamento com zanamivir:

- A indicação somente está autorizada em casos de intolerância gastrintestinal grave, alergia e resistência ao fosfato de oseltamivir (Tamiflu®);
- É contraindicado a menores de 5 anos para tratamento ou para quimioprofilaxia e para todo paciente com doença respiratória crônica, pelo risco de broncoespasmo severo;
- Não pode ser administrado em paciente em ventilação mecânica porque essa medicação pode obstruir os circuitos do ventilador.

Pacientes com suspeita de H1N1	
Sem fatores de risco ou doença leve	Tratamento sintomático sem testar
Com fatores de risco e doença leve	Antiviral sem testar
Doença grave e/ou infiltrado pulmonar bilateral	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar imediatamente antibiótico e antiviral e testar H1N1; - Isolamento respiratório; - Avaliar escores de gravidade e a necessidade de internação em UTI.

Critérios para internação	
- Instabilidade hemodinâmica;	
- Sinais e sintomas de insuficiência respiratória;	
- Extenso comprometimento pulmonar ao exame radiológico;	
- Hipoxemia, com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3L/min para manter a saturação arterial de oxigênio $>90\%$;	
- Relação $p\text{O}_2 - \text{FiO}_2 < 300$, caracterizando lesão pulmonar aguda;	
- Necessidade de atendimento fisioterápico contínuo;	
- Alterações laboratoriais e do nível de consciência.	

5. Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com oseltamivir (75mg por 10 dias) deve ser considerada nos seguintes casos:

- Pacientes do grupo de alto risco que apresentem contato próximo com casos confirmados, suspeitos ou prováveis;

- Profissionais de saúde ou cuidadores que apresentem contato próximo sem proteção adequada com casos confirmados, suspeitos ou prováveis.

Grupos de risco para complicações

- Crianças menores de 2 anos;
- Adultos com mais de 60 anos;
- Doenças pulmonares crônicas (incluindo asma);
- Doenças cardiovasculares (excluindo hipertensão arterial sistêmica);
- Doenças renais;
- Doenças hepáticas;
- Doenças hematológicas;
- Doenças neurológicas;
- Distúrbios metabólicos (*diabetes mellitus*);
- Obesidade (IMC >40 em adultos);
- Imunocomprometidos (em uso de drogas imunossupressoras e HIV);
- Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas (2 semanas após o parto, aborto ou perda fetal);
- Indivíduos com menos de 19 anos em uso prolongado de ácido acetilsalicílico;
- População indígena.

6. Cuidados com pacientes suspeitos ou confirmados

Recomendações aos profissionais de saúde no atendimento ao paciente suspeito

- Máscara cirúrgica quando o profissional da área da saúde atua a uma distância inferior a 1 metro do paciente suspeito ou confirmado de infecção pelo vírus da *influenza*, em procedimentos em que não há geração de aerossóis;
- Avental de manga longa e luvas de procedimento em que há risco de respingos de sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções;
- Máscara N95, óculos de proteção e gorro descartável em procedimentos com risco de geração de aerossóis, como a intubação traqueal, as aspirações nasofaríngea e nasotraqueal, a broncoscopia e autópsias ou a coleta de amostras respiratórias;
- Para todos os casos suspeitos e confirmados, deve-se fornecer e orientar o uso da máscara cirúrgica.

43

Doenças pulmonares parenquimatosas difusas

1. Principais doenças intersticiais

Fibrose pulmonar idiopática

- Mais comum na 6ª década de vida;
- Prognóstico limitado, com sobrevida média de 3 anos;
- Sintomas mais relatados: dispneia e tosse progressivas;
- Ao exame físico, são encontrados baqueteamento digital e crepitações "em Velcro®" nos pulmões;
- A tomografia de tórax de alta resolução fornece dados significativos para o diagnóstico definitivo, utilizados inclusive como critérios diagnósticos:
 - Idade >50 anos;
 - Exclusão de outra etiologia;
 - Estertores "em Velcro®";
 - Distúrbio funcional restritivo com difusão baixa;
 - Tomografia computadorizada com infiltrado reticular, faveolamento nas bases, sem fibrose peribrônquica e sem nódulos centrilobulares ou "em vidro despolido" fora das áreas de fibrose.
- A biópsia raramente é indicada; quando realizada, o padrão descrito é de pneumonia intersticial usual;
- O uso de corticoide e/ou imunossupressor é pouco efetivo. Pelo prognóstico limitado, o ideal é encaminhar precocemente os pacientes para transplante pulmonar.

Sarcoidose

- Doença sistêmica granulomatosa de origem desconhecida que apresenta, em 90% dos casos, acometimento pulmonar;
- É maior a incidência entre a 2^a e a 4^a décadas de vida, com leve preponderância no sexo feminino e da raça negra;
- Podem ocorrer acometimentos cutâneo, articular, renal, ocular, cardíaco e ganglionar, porém o mais comum é o pulmonar;
- Estadia-se a doença de acordo com os achados na radiografia de tórax:
 - 0: ausência de alterações na radiografia de tórax (achados extrapulmonares);
 - I (50% dos casos): adenopatias hilar e mediastinal, sem anormalidades no parênquima pulmonar;
 - II (30% dos casos): adenopatias hilar e mediastinal, com anormalidades no parênquima pulmonar, geralmente com padrão intersticial difuso;
 - III (10% dos casos): doença difusa do parênquima pulmonar sem adenopatia;
 - IV (10% dos casos): fibrose pulmonar com evidência de faveolamento.
- Os estadios zero e I apresentam resolução espontânea na maioria dos casos;
- O diagnóstico baseia-se em apresentação clínica compatível e na evidência de inflamação de característica granulomatosa em órgão afetado pela doença;
- A biópsia transbrônquica tem rendimento elevado;
- A enzima conversora da angiotensina está elevada em cerca de 80% dos casos, mas é um exame pouco acurado; o PPD, classicamente, é não reator;
- Como o curso tende a ser benigno, o tratamento, por vezes, é desnecessário. No entanto, em algumas situações, é necessário tratamento com corticoides, indicado aos seguintes casos:
 - Importantes sintomas constitucionais ou respiratórios;
 - Envolvimento ocular;
 - Envolvimento hepático;
 - Envolvimento cardíaco;
 - Envolvimento do sistema nervoso central;
 - Hipercalcemia persistente (mais de 3 meses);
 - Artrite.

Pneumonite de hipersensibilidade

- Representa lesão pulmonar por inalação de vários materiais antigênicos, geralmente orgânicos: agentes microbianos, poeiras ou substâncias químicas e exposições a mofo, pombos e outros pássaros podem levar a pneumonia de hipersensibilidade;
- A apresentação clínica pode ser:
 - Aguda: é a forma mais fácil de ser identificada, pois os sintomas surgem poucas horas após a exposição – febre, mialgias, cefaleia, mal-estar, tosse e dispneia. Os episódios podem ser recorrentes sempre que o antígeno é inalado. Os achados radiológicos podem ser pobres em comparação com as alterações funcionais, e o achado tomográfico mais comum é de alterações “em vidro despolido”, que aparecem em cerca de 70% dos pacientes;
 - Subaguda: desenvolve-se mais insidiosamente, com exposição menos intensa, mas contínua, com tosse produtiva, dispneia, fadiga, anorexia e perda de peso. A tomografia computadorizada de alta resolução mostra nódulos, opacidades “em vidro despolido”, aprisionamento de ar lobular e alterações fibróticas leves;
 - Crônica: apresenta dispneia aos esforços e pode não apresentar história de episódios agudos. Tosse, fadiga e perda de peso podem ocorrer, e baqueteteamento digital acontece com certa frequência e indica doença avançada.
- O afastamento do agente geralmente resulta em regressão da doença, especialmente nas formas agudas. Em casos de maior repercussão, o uso de corticosteroides sistêmicos por 2 ou 3 semanas pode acelerar a recuperação. Nas formas crônicas, pode ser necessário o uso prolongado de corticoterapia sistêmica.

2. Características de algumas DPs

	Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial linfocítica	Doenças do tecido conectivo
Achados clínicos	Homens de idade média, tabagistas; início insidioso e progressão lenta	Mulheres idosas com doenças associadas	Assintomáticos; possível evolução com dispneia progressiva, tosse, dor torácica, hemoptise
Radiografia de tórax	Predomínio bibasal; possivelmente normal	Reticulonodular	Infiltrados bilaterais, difusos ou locais
Tomografia de cortes finos	Fibrose com distorção alveolar; padrão de “vidro despolido”	Padrão “em vidro despolido”, nódulos centrolobulares, espessamento septal e broncovascular	Fibrose com ou sem “vidro despolido”

	Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial linfocítica	Doenças do tecido conectivo
Achados extratorácicos	Nenhum	Dependente da doença associada (HIV, transplante, autoimune, drogas etc.)	Exuberante e dependente da doença autoimune de base
Patologias	Preenchimento homogêneo peribronquiolar	Infiltrado das paredes alveolares com linfócitos	Variável, incluindo destruição alveolar difusa, bronquiolite etc.
Terapias	Cessação do tabagismo e corticoide	Tratamento da doença de base; boa resposta a corticoides	Tratamento da doença de base; em geral, necessidade de corticoide e imunossupressor
Prognósticos	Sobrevida de 12 anos; mortalidade de 20 a 30%	Dependente da doença de base	Dependente da doença de base

	Histiocitose pulmonar de células de Langerhans	Proteinose alveolar	Pneumonia eosinofílica	Linfangioleiomomatose
Achados clínicos	Idade de 20 a 50 anos; insidioso com tosse e dispneia; tabagistas	Tosse e dispneia progressivas	Mulheres jovens; tosse, febre, dispneia, sibilos	Mulheres em idade fértil; dispneia, hemoptise, pneumotórax, quilotórax
Radiografia de tórax	Nódulos, cistos, pneumotórax, derrame pleural	Preenchimento alveolar bibasal (semelhante a edema pulmonar, mas sem congestão)	Infiltrado bilateral	--
Tomografia de cortes finos	Cistos em formas bizarras, com nódulos disseminados	Opacidades "em vidro despolido", espessamento dos septos interlobulares – padrão de pavimentação em mosaico	Padrão "em vidro despolido" bilateral	Cistos de paredes finas, tamanhos variados, dilatação do ducto torácico, derrame pericárdico e pleural, pneumotórax
Achados extratorácicos	Lesões ósseas e diabetes insipidus	Nenhum	Eosinofilia	Angiomolipomas renais
Patologias	Lesões nodulares contendo células de Langerhans com grânulos de Birbeck	Material alveolar e eosinofílico com coloração positiva para o PAS	Intenso infiltrado misto, rico em eosinófilos	Proliferação difusa de células musculares lisas com formação de cistos
Terapias	Cessação do tabagismo	Lavagem pulmonar total	Boa resposta a corticoides	Progesterona e/ou ooforectomia
Prognósticos	Sobrevida média de 6 anos	Bom	Bom	Mortalidade de 25% em 8 anos

44

Pneumoconioses

1. Introdução

As pneumoconioses representam doenças pulmonares decorrentes da inalação de matéria inorgânica. Independentemente da substância envolvida, para o diagnóstico devem existir sintomas respiratórios, nexo causal e exame demonstrativo de envolvimento pulmonar. Não há tratamento específico na maioria das situações, e a prevenção é a medida mais efetiva no controle.

2. Definições

Doenças e situações de risco	
Silicose	<ul style="list-style-type: none"> - Mineiros de chumbo, cobre, prata e ouro; - Alguns mineiros de carvão, como os peneiradores que trabalham imediatamente sobre os veios da substância; - Operários de fundição; - Ceramistas, oleiros; - Cortadores de arenito ou granito; - Operadores que trabalham na construção de túneis; - Trabalhadores da indústria de sabões abrasivos; - Trabalhadores que utilizam jatos de areia.
Pulmão negro	Mineiros de carvão
Asbestose	<ul style="list-style-type: none"> - Operários que mineram, moem ou manufaturam amianto; - Operários da construção civil que instalam ou removem materiais que contenham asbesto.
Beriliose	Trabalhadores da indústria aeroespacial
Pneumoconiose benigna	<ul style="list-style-type: none"> - Soldadores; - Mineiros de ferro; - Operários que trabalham com bário; - Operários que trabalham com estanho.
Asma ocupacional	Indivíduos que trabalham com cereais, madeira de cedro vermelho ocidental, semente de rícino, corantes, antibióticos, resinas de epóxi, chá, enzimas utilizadas na produção de detergentes, malte e objetos de couro
Bissinose	Operários que trabalham com algodão, cânhamo, juta e linho

Características das principais pneumoconioses	
Asbestose	<ul style="list-style-type: none"> - O espectro de manifestações pulmonares associados à exposição ao asbesto inclui placas pleurais, espessamento pleural difuso, mesotelioma, derrame pleural, asbestose, atelectasia redonda; - Fibrose pulmonar induzida por exposição ao asbesto – o tempo de latência é longo, geralmente superior a 20 anos; - O risco de neoplasia de pulmão é aumentado em pacientes com exposição ao asbesto; - Imagem: infiltrado intersticial reticular difuso, com predomínio nas bases pulmonares. Eventualmente, derrame pleural; - Ausência de tratamento específico.
Silicose	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose pulmonar induzida por exposição à sílica livre (cristalina), com risco maior em jateadores de areia e cavadores de poços; - Principal pneumoconiose no Brasil; - Pacientes com silicose com risco aumentado de tuberculose e colagenoses, principalmente a esclerodermia; - 3 apresentações: <ul style="list-style-type: none"> · Aguda: exposição maciça à sílica, intenso preenchimento alveolar e evolução da doença em poucos anos; · Acelerada: evolução entre 5 e 10 anos após a exposição; · Crônica: evolução lenta; aparece de 10 a 30 anos após a exposição. - Imagem: infiltrado intersticial nodular, com predomínio em campos pulmonares superiores, nódulos em ápices, calcificação de linfonodos hilares; - Ausência de tratamento específico.
Pneumocôniose dos carvoeiros	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose pulmonar induzida por exposição à poeira do carvão mineral e vegetal – 15 a 20 anos; - Forma simples: nódulos <1cm; forma complicada: nódulos >1cm; - Síndrome de Caplan: associação de artrite reumatoide e exposição ao carvão, caracterizada por nódulos pulmonares periféricos de 1 a 5cm; - Dissociação clínico-radiológica (imagem com muitas alterações e pouca clínica, ou muita clínica e pouca alteração de imagem); - Possibilidade de tosse produtiva escura e melanoptise (hemoptise escura); - Imagem: infiltrado intersticial nodular, de predomínio nos campos pulmonares superiores (diferencial com silicose); - Ausência de tratamento específico.

45

Tromboembolismo pulmonar

1. Etiologia e fisiopatologia

A embolia pulmonar resulta de obstrução do ramo da artéria pulmonar por trombo, geralmente proveniente do território venoso dos membros inferiores.

Os principais fatores de risco para Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar estão listados a seguir:

Fatores de risco hereditários para TVP/tromboembolismo pulmonar (TEP)

- Mutação do fator V (fator V de Leiden);
- Hiper-homocisteinemia;
- Deficiência de proteína C;
- Deficiência de proteína S;
- Deficiência de antitrombina III;
- Síndrome do anticorpo fosfolípide;
- Mutação no gene da protrombina (G20210A);
- Outros mais raros: deficiência do plasminogênio, deficiência do fator XII, aumento do inibidor do ativador do plasminogênio.

Fatores de risco adquiridos para TVP/TEP

Maior risco (risco relativo = 5 a 20)	Cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte; - Cirurgia para colocação de prótese de quadril e joelho; - Pós-operatório em UTI; - Politraumatismo/trauma medular.
	Obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez a termo; - Puerpério; - Cesárea.
	Problemas em membros inferiores	<ul style="list-style-type: none"> - Traumas e fraturas de membros inferiores; - Acidente vascular cerebral com paralisia de membros.
	Malignidade	<ul style="list-style-type: none"> - Câncer abdominal ou pélvico e metastático; - Doença avançada/metastática; - Quimioterapia.
	Imobilidade (>3 dias)	<ul style="list-style-type: none"> - Internação com paciente restrito ao leito (pouca movimentação); - Institucionalização.
	Outros	TVP prévia
Menor risco (risco relativo = 2 a 4)	Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Doença cardíaca congênita; - Insuficiência cardíaca; - Idade; - Tromboflebite superficial/varizes; - Cateter venoso central.
	Estrogênicos	<ul style="list-style-type: none"> Uso de anticoncepcional oral ou reposição hormonal
	Outros	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica; - Doença neurológica com desabilidade; - Doença maligna oculta; - Viagens prolongadas; - Obesidade; - Cirurgia por laparoscopia (por exemplo, colecistectomia).

A gravidade da embolia está diretamente ligada à intensidade das repercussões hemodinâmicas, associada à disfunção ventricular direita, que pode ocorrer com a obstrução na artéria pulmonar. De fato, os pacientes são classificados em 3 categorias:

- **Risco alto (embolia maciça previamente):** presença de hipotensão;
- **Risco intermediário (embolia submaciça previamente):** sem hipotensão, mas com sinais de falência de Ventrículo Direito (VD);

- **Risco baixo (embolia não maciça previamente):** sem hipotensão e com função do VD preservada.

A história natural da tromboembolia é de resolução do processo dentro de 3 a 4 semanas em 97% dos casos, a maioria com reabsorção do trombo na 1^a semana.

2. Quadro clínico

As queixas mais comuns são dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, habitualmente de instalação súbita. Ao exame, os pacientes geralmente se apresentam taquipneicos e taquicárdicos. No entanto, os dados clínicos são insuficientes, e há necessidade de exames adicionais para definir o diagnóstico.

Os pacientes com suspeita de embolia pulmonar podem ser avaliados com escores de probabilidade antes da solicitação de exames complementares (Tabela a seguir).

Aqueles com probabilidade clínica intermediária a alta devem ter o tratamento iniciado enquanto os exames complementares estão sendo realizados.

Escore de Wells		Pontos
Sinais clínicos de TVP		3
Outro diagnóstico pouco provável		3
Cirurgia recente (últimas 4 semanas) ou imobilização ≥3 dias		1,5
Frequência cardíaca >100bpm		1,5
Antecedente de TVP ou TEP		1,5
Hemoptise		1
Câncer		1
Pontuação		
Probabilidade alta		>6
Probabilidade intermediária		2 a 6
Probabilidade baixa		<2

3. Diagnóstico diferencial

Síndrome coronariana aguda	Insuficiência cardíaca congestiva
Dissecção aguda de aorta	Pericardite
Pneumotórax	Hipertensão pulmonar primária
Pneumonia	Síndrome do pânico
Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica	Costocondrite, pleurite, dor muscular

4. Exames complementares

Radiografia de tórax	- Atelectasias laminares nas bases (achado mais comum); - Derrame pleural; - Elevação da cúpula diafragmática;
	- Achados clássicos, porém raros: amputação da artéria pulmonar com oligoemia (Westmark), infiltrado "em forma de cunha" (Hampton) e dilatação da artéria pulmonar (Palla ou Fleischner);
Gasometria	- Normal em 20% dos doentes; - Achado mais comum: hipocapnia. Em poucos casos, observa-se hipoxemia.
BNP (peptídio natriurético cerebral) e troponinas	São úteis para avaliar o prognóstico, pois podem inferir disfunção do VD.
Eletrocardiograma	- Comumente, taquicardia sinusal ou alterações inespecíficas de ST-T; - Sobre carga de câmaras direitas, com ou sem bloqueio do ramo direito; - Padrão S1Q3T3, considerado clássico, pouco sensível e pouco específico para o diagnóstico (onda S profunda em D1, onda Q em DII e T invertida em DIII).
D-dímero	- Produto de degradação da fibrina (é muito sensível para TVP e TEP, mas pouco específico: só tem validade para excluir o diagnóstico de TEP em casos em que a probabilidade clínica não é elevada. Quando positivo, não fornece informações adicionais, tampouco torna o diagnóstico de TEP mais provável); - Além dos quadros de TEP, a concentração eleva-se com a idade, em sepse, trauma, pós-operatório, gestação, atividades físicas, insuficiência renal; - Não deve ser usado em pacientes com alta probabilidade clínica;

Angiotomografia helicoidal de tórax	<ul style="list-style-type: none"> - Tem sido o exame de 1ª escolha hoje, pois, além de demonstrar o trombo na circulação pulmonar, permite avaliar sinais de disfunção do VD ou identificar diagnóstico diferencial; - Sua grande desvantagem é a necessidade do uso de contraste; - A tomografia normal, nos aparelhos disponíveis hoje, não afasta definitivamente o diagnóstico de TEP.
Doppler de MMII	<ul style="list-style-type: none"> - Altas sensibilidade (95%) e especificidade (98%) para TVP proximal; o desempenho é ruim nas veias distais (panturrilha); - Importante lembrar que a maioria dos doentes com TEP não tem sinais de TVP ao exame físico.
Arteriografia pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - Ainda é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico; - É um exame invasivo, com taxa de 3 a 4% de complicações; assim, só é recomendado nas situações em que os outros testes não foram diagnósticos.
Ecocardiograma	Identifica pacientes de pior prognóstico (TEP recorrente ou óbito): hipocinesia do VD, hipertensão pulmonar, forame oval patente, trombo em átrio direito. Também estratifica risco dos pacientes.

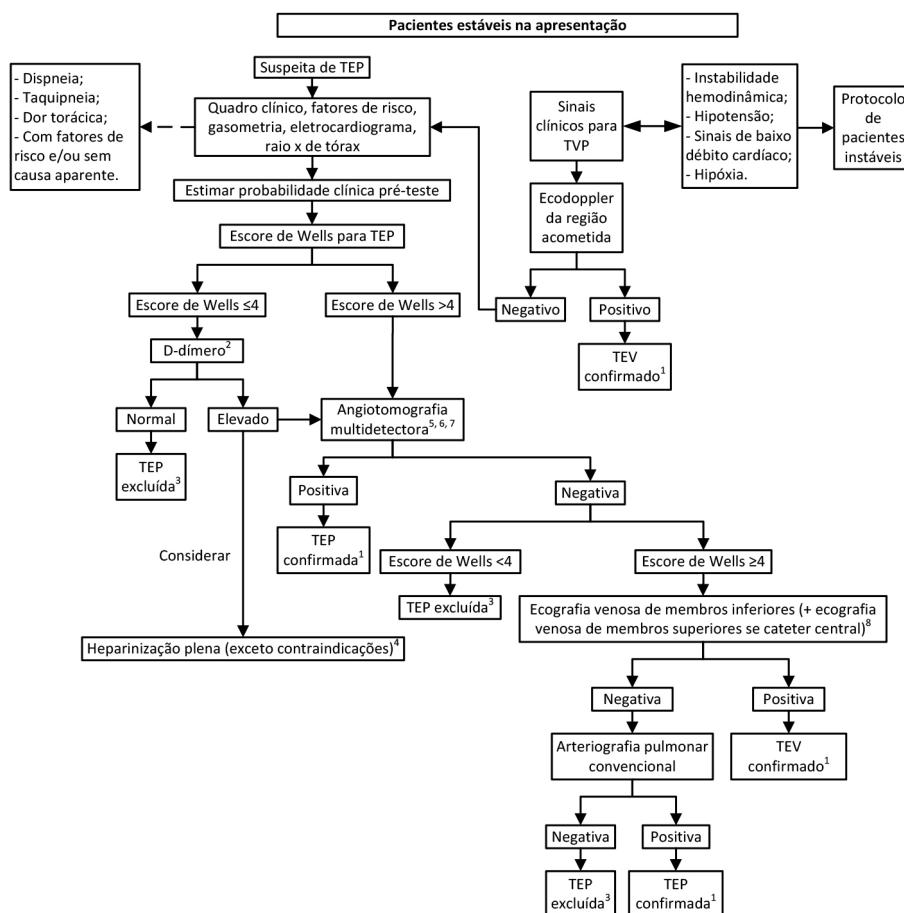


Figura 1 - Sugestão de condução de casos suspeitos de tromboembolia pulmonar

Definido o diagnóstico, a avaliação de risco é obrigatória. Troponinas e BNP podem ser solicitados e, se elevados, indicam necessidade de análise do VD, por ecocardiograma ou mesmo na angiotomografia (pode ser visualizada dilatação do VD).

5. Tratamento

A - Risco baixo - hemodinamicamente estável e sem disfunção do ventrículo direito

O tratamento preconizado compreende a anticoagulação plena (Tabela a seguir).

Tratamento do TEP em hemodinamicamente estáveis e sem disfunção do ventrículo direito: anticoagulação	
TEP de baixo risco	<p>A anticoagulação pode ser feita com:</p> <p>a) Heparina + varfarina: Pode-se usar a heparina de baixo peso molecular fracionada ou a não fracionada. Inicia-se, concomitantemente, o anticoagulante oral (varfarina, objetivando razão normalizada internacional – INR – entre 2 e 3,5):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não fracionada: <i>bolus</i> de 5.000 a 10.000UI IV; deixar em bomba de infusão com coleta de coagulograma (TTPA) a cada 6 horas e manter 1,5 a 2,5 vezes o controle. Em média, são necessários de 1.000 a 1.250UI/h; - Heparina de baixo peso molecular: <ul style="list-style-type: none"> · Dalteparina: 200UI/kg de peso, SC, 1x/d; · Enoxaparina: 1mg/kg de peso, SC, 12/12h; · Fondaparinux: 0,5mg/kg, SC. <p>b) Heparina por 5 dias seguida por novo anticoagulante oral (dabigatran).</p> <p>c) Imediatamente com novo anticoagulante oral (rivaroxabana).</p>
TEP com uma causa reversível que foi corrigida	Manutenção do tratamento por 3 a 6 meses após a remoção do fator de risco
TEP na gestação	Manutenção da anticoagulação por 3 a 6 meses após puerpério
TEP idiopática, TEP repetida ou em pacientes com trombofilia	Anticoagulação por tempo indefinido

B - Riscos moderado e alto - hemodinamicamente instável ou com disfunção do ventrículo direito

Pacientes com TEP e instabilidade hemodinâmica têm indicação de trombolíticos (estreptoquinase ou análogo de rt-PA); a trombólise pode ser efetiva em até 14 dias após o evento inicial. Alguns casos de embolia submácia podem se beneficiar de trombolítico – a decisão é individualizada, conforme a presença de risco moderado a elevado de sangramento.

C - Filtro de veia cava

As indicações inequívocas são:

- Pacientes com contraindicações a anticoagulação plena;
- TEPs de repetição em adequadamente submetidos a anticoagulação.

46

Hipertensão pulmonar

1. Entendendo a diferença entre Hipertensão Pulmonar (HP) e Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

Definida quando a Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP) é igual ou superior a 25mmHg, medida por cateterismo.

Pressão da artéria pulmonar = (débito cardíaco x resistência vascular pulmonar) + (pressão de oclusão da artéria pulmonar)

Todas as condições capazes de elevar o débito cardíaco e/ou a resistência vascular pulmonar, e/ou a pressão de átrio esquerdo, são capazes de causar HP.

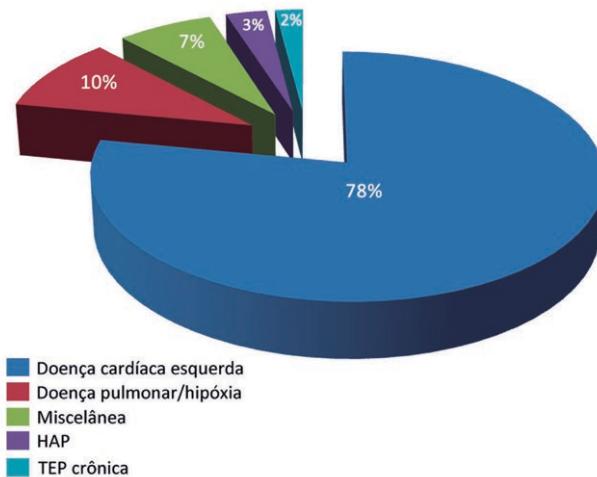


Figura 1 - Etiologias mais comuns

Fonte: adaptada de Gabbay et al., ATS Congress, 2007.

Classificação de HP, segundo a V Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar (Nice, 2013)

HAP

- HAP Idiopática;
- Hereditária;
- BMPR2;
- Mutações em genes ALK 1, endoglin, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3;
- Causas desconhecidas;
- Induzida por drogas e toxinas;
- Associada a:
 - Doenças do tecido conectivo;
 - Infecção por HIV;
 - Hipertensão portal;
 - Insuficiência cardíaca congênita;
 - Esquistossomose.
- Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar;
- HP persistente do recém-nascido.

HP associada a doenças do coração esquerdo

- Disfunção sistólica;
- Disfunção diastólica;
- Doença valvular;
- Adquirida ou doença cardíaca congênita que afeta a entrada ou a saída do ventrículo esquerdo.

HP associada a doenças pulmonares e/ou hipoxemia

- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC);
- Doença pulmonar intersticial;
- Outras doenças pulmonares com padrões restritivos e obstrutivos misturados;
- Distúrbios respiratórios do sono;
- Distúrbios de hipoventilação alveolar;
- Exposição crônica a grandes altitudes;
- Anomalias do desenvolvimento pulmonar.

HP devido a trombose crônica e/ou embólica
HP com mecanismos multifatoriais não claros
- Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica crônica, doenças reumáticas e esplenectomia;
- Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans (<i>Lymphangioleiomyomatosis</i>) e vasculite;
- Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireoide;
- Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise, HP segmentar.
<i>Fonte: adaptado de JACC, vol. 62, n. 25, Suppl. D, 2013.</i>

2. Como as diferentes etiologias podem causar hipertensão pulmonar?

Grupos e mecanismos da classificação fisiopatológica	
HAP	Ocorre a proliferação de musculatura lisa afetando as 3 camadas da parede da artéria, com hiperplasia da camada íntima, hipertrofia da média e proliferação da adventícia, além de trombose <i>in situ</i> .
Hipertensão venosa	Ocorre a transmissão retrógrada da pressão elevada nas câmaras esquerdas, por motivações diversas – valvopatia, insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica etc.
Doenças pulmonares/ hipoxia	O principal mecanismo é o reflexo de vasoconstricção hipóxica, que ocorre em pacientes com doenças pulmonares/hipoxia moderadas a graves. Em graus leves, esse reflexo protege o paciente da hipoxemia; quando mais intenso, aumenta a resistência vascular pulmonar por excesso de vasoconstricção.
Tromboembolia crônica	Ocorre obstrução mecânica da artéria pulmonar, com graus variados de lesões similares às da HAP pelo fluxo excessivo de sangue para regiões não obstruídas (“roubo de fluxo”).
Miscelânea	Representa doenças que promovem HP por múltiplos dos mecanismos anteriores simultaneamente.

3. Suspeita de hipertensão pulmonar

Em casos graves, o diagnóstico é sugerido por sinais e sintomas que denotam insuficiência cardíaca direita, como a presença de dispneia, edema periférico, turgência jugular, hepatomegalia congestiva, hiperfonese de 2ª bulha cardíaca etc.

Quando as queixas são discretas, ou creditadas a alguma doença de base, o diagnóstico é sugerido pela aferição da Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP >35mmHg) e da Velocidade de Refluxo Tricúspide (VRT >2,8m/s).

4. Definindo o diagnóstico da hipertensão pulmonar

Diagnóstico de HP				
Interpretação	PSAP (mmHg)	VRT (m/s)	Outros sinais de HP (dilatação do ventrículo direito, abaulamento de septo)	
Improvável	≤35	≤2,8	Não	
Possível	≤35	≤2,8	Sim	
	36 a 50	2,8 a 3,4	Sim/não	
Provável	>50	>3,4	Sim/não	

Fonte: adaptado de ERS Guidelines, 2009.

O 1º passo a ser dado é investigar a provável etiologia da HP. Portanto, deve-se afastar diagnóstico das principais doenças que causam a hipertensão pulmonar, como doença cardíaca esquerda (responsável por 80% dos casos de HP), doença pulmonar/hipoxia e tromboembolismo pulmonar crônico. Afastados esses diagnósticos, avalia-se o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, doença pouco prevalente e extremamente rara.

5. Tratamento específico das doenças da circulação pulmonar

O tratamento farmacológico da hipertensão arterial pulmonar pode ser feito com o uso de vasodilatadores/antiproliferativos, anticoagulantes e diuréticos. Medidas gerais, como contraconcepção em mulheres e reabilitação pulmonar, também podem ser adotadas. O tratamento cirúrgico é indicado nos casos que não tiveram evolução satisfatória no tratamento clínico.

O tratamento de escolha para hipertensão arterial por embolia crônica é cirúrgico (tromboendarterectomia), sendo necessária a avaliação pré-operatória e do risco cirúrgico para realização do procedimento. Caso o tratamento cirúrgico seja contraindicado, existe a opção de tratamento medicamentoso (*riociguat*).

47

Neoplasias pulmonares

1. Nódulo pulmonar solitário

Nódulo pulmonar solitário é definido como lesão $\leq 3\text{cm}$, totalmente circundada por parênquima pulmonar e sem infiltrados, atelectasias ou linfonodomegalias.

- Benigno x maligno

Variáveis	Probabilidade de malignidade	
	Baixa	Alta
Diâmetro	<1,5cm	>2,2cm
Idade	<30	>60
Tabagismo	Nunca fumou	>20 cigarros/d
História de neoplasia	Sem relato	História positiva
Tempo de duplicação	<30 dias ou >18 meses	Entre 30 dias e 18 meses
Densidade	"Em vidro fosco"	Sólido
Característica do nódulo	Bordas lisas e bem definidas	Bordas espiculadas

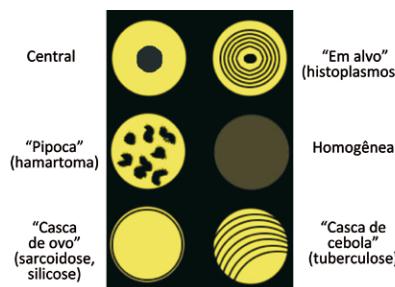


Figura 1 - Padrões de calcificação mais associados a lesões benignas

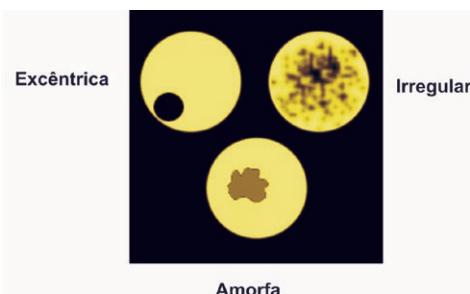


Figura 2 - Padrões de calcificação mais associados a lesões malignas

Na prática, o exame mais importante para avaliar a natureza do nódulo é radiografia ou tomografia antiga de tórax. Se a suspeita de malignidade for baixa, recomendam-se exames; se o nódulo persistir estável, a lesão será definida como benigna.

Caso a suspeita de malignidade exista, recomenda-se procedimento cirúrgico (a broncoscopia tem rendimento muito baixo): o ideal é a videotoracoscopia com ressecção e biópsia de congelação no ato cirúrgico.

2. Metástase pulmonar

Qualquer tumor maligno pode gerar metástase no pulmão. O padrão de imagem mais comum é de múltiplos nódulos de tamanhos variáveis, com predomínio nos lobos inferiores.

3. Câncer primário de pulmão

A - Introdução

- É o câncer que ocasiona o maior número de mortes no mundo;
- No Brasil, é a 1^a causa de morte por câncer entre homens e a 2^a entre mulheres.

B - Fatores de risco

Cigarro (também charutos e cachimbos em menor grau)	Principal fator de risco (cerca de 90% dos casos de câncer em homens e 80% em mulheres estão relacionados ao cigarro)
Tabagismo passivo	Estimativa (a cada 3 cigarros fumados, o indivíduo que divide o ambiente com o fumante inala um cigarro inteiro)
Asbesto	Exposição prolongada que aumenta de 60 a 100 vezes a chance de desenvolver câncer de pulmão, principalmente se o indivíduo também é tabagista
Outras exposições	A metais (arsênio, cromo, níquel, óxido de ferro) e carcinógenos industriais (éter clorometil)
Doenças pulmonares crônicas	Sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose e doenças que causam fibrose pulmonar

Observação: história própria ou familiar de neoplasia pulmonar.

C - Quadro clínico

Cerca de 75 a 90% dos pacientes manifestam sintomas ao diagnóstico, mas denotam, na maioria das vezes, fases avançadas da doença. As síndromes associadas a neoplasias pulmonares por efeito local são apresentadas na Tabela a seguir:

Síndrome de Claude Bernard-Horner	
- Também denominada síndrome de Horner;	
- Causada por tumor localizado no sulco superior (impressão da 1 ^a costela no pulmão) ou tumor de Pancoast;	
- Ocorre por compressão do simpático cervical, gerando mioses, ptose palpebral, enoftalmia e anidrose ipsilaterais ao tumor.	
Síndrome de Pancoast	
- Às vezes, ocorre associada à síndrome de Horner;	
- Ocorre por compressão do plexo braquial, com dor no ombro, fraqueza muscular do braço e sensações parestésicas.	
Síndrome da veia cava superior	
- Obstrução mecânica ao fluxo sanguíneo da veia cava superior;	
- Sintomas apresentados são dispneia e tosse que pioram quando o paciente se inclina para frente, além de edema restrito ao tronco, membros superiores e segmento céfálico, com aspecto pletórico. Pode haver circulação colateral no tórax;	
- Na maioria das vezes, é causada por neoplasia maligna (linfoma ou tumor de pulmão, principalmente carcinoma epidermoide e células pequenas, que são neoplasias centrais), e tuberculose ou histoplasmose são as causas ditas benignas;	
- Biópsia está indicada para definir a etiologia; em casos de obstrução de vias aéreas centrais (estridor), indica-se radioterapia de urgência.	

D - Síndromes paraneoplásicas

Ocorrem em 10 a 20% dos pacientes, sendo mais frequentes com o tipo histológico de células pequenas; a presença delas não necessariamente indica doença metastática.

A maioria das síndromes paraneoplásicas metabólicas ou neurológicas é associada, principalmente, ao carcinoma de pulmão de células pequenas; uma exceção clássica é feita a hipercalcemia (mais comum no carcinoma epidermoide), osteoartropatia hipertrófica e ginecomastia (mais comum no adenocarcinoma).

E - Tipos histológicos

Há 4 tipos histológicos de carcinoma broncogênico, que correspondem a mais de 90% das neoplasias malignas primárias do pulmão (Tabela a seguir):

Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> - 35 a 40%; - Tumor periférico, é o menos associado ao hábito de fumar.
Carcinoma de células escamosas	<ul style="list-style-type: none"> - 25 a 30%; - Tumor central; - Pode cursar com hipercalcemia e cavitação.
Carcinoma de pequenas células	<ul style="list-style-type: none"> - 15 a 20%; - Tumor central; - É a neoplasia com taxa de proliferação mais rápida; - Causa estreitamento brônquico e atelectasias; - Disseminação: adenopatia hilar ou mediastinal; - Cursa com síndrome paraneoplásica.
Carcinoma de grandes células	<ul style="list-style-type: none"> - 5 a 10%; - Tumores pouco diferenciados; - Tumor periférico.

F - Estadiamento e prognóstico

A propósito de estadiamento, os tumores de pulmão são classificados como tumores de pequenas células e tumores não pequenas células, que compreendem o escamoso, o de grandes células e o adenocarcinoma.

A sobrevida global do câncer de pulmão é de apenas 15% em 5 anos. Infelizmente, nenhuma medida de rastreamento tem se mostrado efetiva.

a) Estadiamento do tumor não pequenas células

Características do tumor	
Tx	Tumor primário que não pode ser avaliado
T0	Tumor primário não encontrado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor <3cm e sem invasão tumoral de estruturas adjacentes (descritas em T2, T3 e T4); - T1a – tumor ≤2cm; - T1b – tumor >2cm e ≤3cm.
T2	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor >3cm e ≤7cm, com 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · Envolve o brônquio principal, ≥2cm da carina; · Invade a pleura visceral; · Associa-se a atelectasia ou pneumonite obstrutiva segmentar. - T2a – tumor >3cm e ≤5cm; - T2b – tumor >5 e ≤7cm.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor >7cm ou com 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · Pode invadir parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal e pericárdio parietal e envolve o brônquio principal a menos de 2cm da carina (sem comprometimento desta); · Atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão; · Nódulos pulmonares no mesmo lobo.
T4	<ul style="list-style-type: none"> - Qualquer tamanho, mas com invasão de mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpos vertebrais ou carina; - Nódulo tumoral satélite dentro do lobo ipsilateral ao tumor primário.
Características dos linfonodos	
Nx	Linfonodos regionais que não podem ser avaliados
NO	Nenhum linfonodo detectável acometido
N1	Acometimento de linfonodos peribrônquicos e/ou hilar ipsilateral
N2	Acometimento de linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais
N3	<ul style="list-style-type: none"> - Acometimento de linfonodos mediastinais contralaterais; - Hilares contralaterais; - Supraclavículares ou escaleno ipsilateral ou contralateral.

Avaliação de metástases

Mx	Impossível avaliação da presença de metástases
M0	Nenhuma metástase distante detectada
M1	- Metástase presente;
	-M1a – nódulo pulmonar contralateral ou derrame pleural ou pericárdico;
	-M1b – metástase a distância.

Estadiamentos	T1		T2		T3	T4
	T1a	T1b	T2a	T2b		
NO	IA	IA	IB	IIA	IIB	IIIA
N1	IIA	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIA
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV	IV	IV	IV

b) Estadiamento do tumor de pequenas células

- **Doença limitada (30%):** tumor limitado a um hemitórax, podendo incluir linfonodos mediastinais contralaterais;
- **Doença extensa (70%):** o tumor estende-se ao outro hemitórax, podendo incluir derrame pleural maligno.

Exames recomendados a todos os pacientes

- Hemograma, função renal, sódio, potássio, cálcio, fosfatase alcalina, albumina, ALT, AST, bilirrubinas;
- Radiografia de tórax;
- Tomografia de tórax com contraste (com cortes até adrenais);
- Diagnóstico patológico do câncer;
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de crânio;
- Cintilografia óssea ou PET scan.

G - Tratamento

a) Tumor não pequenas células

Estadios I ou II	Cirurgia deverá ser indicada (se as condições clínicas permitirem), sendo a lobectomia o procedimento recomendado; a quimioterapia adjuvante deve ser oferecida após a ressecção. Se houver comprometimento das margens da lesão, recomenda-se radioterapia.
Estadio IIIa	Cirurgia deve ser considerada naqueles que tinham, por exemplo, o estadiamento II e identificou-se envolvimento linfonodal N2 no intraoperatório. Entretanto, terapias adjuvantes são necessárias (quimioterapia e radioterapia).
Estadio IIIb	Quimioterapia e radioterapia são indicadas, pois melhoram a sobrevida. Alguns selecionados podem beneficiar-se, adicionalmente, com cirurgia. Devem ter excelente resposta inicial e um tumor passível de ressecção após terapia inicial.
Estadio IV	Tratamento paliativo; é possível haver benefício de cirurgia quando a metástase representa um nódulo-satélite em outro lobo, no mesmo pulmão.
Doença avançada (IIIB e IV)	O tratamento é paliativo.

b) Tumor de pequenas células

A resposta à quimioterapia é excelente: de 80 a 100% em pacientes com doença limitada (com 50 a 70% mostrando resposta completa) e de 60 a 80% com doença extensa (de 15 a 40% de resposta completa).

A sobrevida global em 2 anos é de 20% em doença limitada e de 5% em doença extensa. A radioterapia (associada à quimioterapia) só tem indicação a pacientes com doença limitada.

ENDOCRINOLOGIA



48

Diabetes mellitus - fisiopatologia e classificação

1. Definição

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia multifatorial, decorrente da falta de insulina, com algum grau de falência pancreática e/ou incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos (resistência insulínica nos tecidos, principalmente fígado e tecido adiposo e muscular), resultando em hiperglicemia crônica, além de alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

2. Epidemiologia

Nos Estados Unidos, aproximadamente 12 a 14% da população é diabética, sendo que aproximadamente 79 milhões de pessoas podem ser classificadas como pré-diabéticas. No Brasil, o último estudo multicêntrico, realizado na década de 1980, detectou uma prevalência de 7,6% na população geral, no entanto estudos mais recentes realizados em municípios de São Paulo revelaram um aumento na prevalência de diabetes para 13,5 a 15% da população.

Atualmente, há 380 milhões de pessoas com diabetes no mundo, mas as projeções apontam para 552 milhões de acometidos em 2030.

Critérios diagnósticos, de acordo com a American Diabetes Association (2017)

- Hemoglobina glicada* ($A1c$) $\geq 6,5\%$;
- Glicemia de jejum** $\geq 126\text{mg/dL}$;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose oral $\geq 200\text{mg/dL}$;
- Glicemia plasmática casual*** $\geq 200\text{mg/dL}$ em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia**** ou em crise hiperglicêmica.

Observação: o diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

* A hemoglobina glicada é produto da glicação não enzimática da hemoglobina A, apresentando relação direta com os níveis médios de glicemia nos 3 meses anteriores à coleta do exame. Prediz o risco de desenvolvimento das complicações crônicas do DM.

** O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por, no mínimo, 8 horas.

*** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo desde a última refeição.

**** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicável de peso.

3. Classificação

Tipos	Frequências	Características
DM tipo 1 (DM1)		Há destruição das células beta pancreáticas, levando à deficiência severa de secreção de insulina. Oitenta e cinco por cento surgem antes dos 30 anos.
Autoimune (DM1A – 90% dos casos de DM1)	5 a 10% dos casos de diabetes	Há marcadores de autoimunidade (anti-GAD, anti-IA2, anti-ilhotas e anti-insulina), além de associação com抗ígenos HLA. Fatores ambientais também têm influência.
Idiopático (DM1B – 10% dos casos de DM1)		Não há marcadores de autoimunidade contra células beta, sem relação com HLA. Esse tipo de diabetes foi descrito principalmente em japoneses.
DM tipo 2 (DM2)	90% dos casos de diabetes	É composto de graus variados de resistência a insulina + redução da secreção de insulina. Noventa por cento dos pacientes são obesos e 80% têm síndrome metabólica. É mais comum após os 40 anos, mas vem crescendo entre crianças e adolescentes.
DM gestacional	8 a 10% das gestações	Qualquer grau de intolerância a glicose diagnosticado pela 1ª vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto (na maioria dos casos, há retorno à normoglicemia após o parto).
Outros tipos de DM	--	O diabetes é secundário a outros distúrbios: doenças do pâncreas, endocrinopatias, uso de medicamentos, síndromes genéticas.

Pré-diabetes

- Glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dL*;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose oral entre 140 e 199mg/dL*;
- A1c entre 5,7 e 6,4%*.

* Na ausência de critérios diagnósticos para DM.

Nos pacientes com pré-diabetes, modificações no estilo de vida (dieta balanceada, com restrição de calorias e carboidratos simples, associada a exercício físico, para perda de pelo menos 5 a 7% do peso corpóreo) devem ser recomendadas para todos, para reduzir o risco de progressão para diabetes e doenças cardiovasculares. Em alguns pacientes pré-diabéticos com risco especialmente alto de progressão para diabetes (exemplo: obesos jovens, diabetes gestacional prévio, glicemia de jejum >110mg/dL), pode-se considerar o uso de metformina em associação às mudanças de estilo de vida.

4. Características clínicas e fisiopatológicas

	Diabetes imunomediado (tipo 1A) <ul style="list-style-type: none"> - Predomínio em crianças e adolescentes (<30 anos), mas pode surgir em qualquer idade; - Paciente com índice de massa corpórea geralmente normal; - Cetoacidose ao diagnóstico (cerca de 25 a 40% dos casos); - Peptídio C muito baixo ou indetectável ao diagnóstico; - Destrução imune de células beta com presença de autoanticorpos (antidescarboxilase do ácido glutâmico – anti-GAD –; anti-ilhotas; anti-insulina em crianças; antitirosina fosfatase – anti-IA2); - Associação a outras doenças autoimunes (hipotireoidismo, Addison, vitílico, artrite reumatoide, miastenia gravis); - Necessidade de tratamento com insulina exógena desde o diagnóstico; - Há uma forma de instalação mais insidiosa entre adultos, denominada diabetes autoimune latente do adulto (LADA), que reúne características do DM1 (autoimunidade e secreção deficiente de insulina) e do DM2 (resistência a insulina).
DM1	Idiopático (tipo 1B) <ul style="list-style-type: none"> - Insulinopenia severa, com necessidade de insulina exógena desde o início; - Cetoacidose frequente no início da doença; - Ausência de autoimunidade (autoanticorpos); - Forte herança familiar, porém sem associação a HLA; - Maior prevalência em asiáticos e africanos.
DM2	<ul style="list-style-type: none"> - Herança poligênica com forte predisposição genética e agregação familiar, além de interação com fatores ambientais e estilo de vida; - Pacientes geralmente obesos ou com acúmulo de gordura visceral, associada a resistência insulínica e estado inflamatório crônico; - Geralmente assintomática ou oligossintomática, muitas vezes detectada por exames de rotina; - Ausência de autoimunidade contra células beta; - Possível evolução para cetoacidose quando submetido a estresse intenso; - Boa resposta a drogas antidiabéticas orais (pelo menos nos primeiros 5 a 15 anos); - Evolução com perda progressiva da função das células beta, exigindo início de insulino-terapia na maioria dos pacientes após 5 a 15 anos de doença.
Outros tipos	<ul style="list-style-type: none"> - Defeitos genéticos nas células beta. Exemplo: DM monogênico ou MODY (<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>) – herança autossômica dominante, início antes dos 25 anos, pacientes magros e que respondem bem às sulfonilureias. Vários tipos, sendo os mais comuns o MODY2 (leve hiperglicemia de jejum) e o MODY3 (grave: sem tendência a cetoacidose, porém com evolução para complicações crônicas); - Mutações no DNA mitocondrial (síndrome MELAS – miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios tipo acidente vascular cerebral; diabetes de início aos 30 anos + surdez congênita); - Problemas na conversão de pró-insulina em insulina; - Defeitos na ação da insulina (síndromes com forte resistência a insulina, como as lipodistrofias).



Doenças do pâncreas	Pancreatite crônica, traumas, infecção, pancreatectomia e câncer pancreático
Endocrinopatias	Síndrome de Cushing, acromegalia, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, somatostatinoma, glucagonoma
Induzido por fármacos	Possível causa de destruição, prejuízo na secreção da insulina ou resistência à sua ação (exemplos: glicocorticoides, tiazídicos, ácido nicotínico, antipsicóticos atípicos, inibidores da protease, betabloqueadores e pentamidina)
Infecções	Rubéola congênita, coxsackie vírus B, citomegalovírus, adenovírus e caxumba
Outras formas imunomediatadas	- Síndrome do homem rígido (<i>stiff-man syndrome</i>) associada a anti-GAD em 20 a 30%; - Anticorpos anti-insulina (associados a lúpus eritematoso sistêmico e a outras autoimunidades).
Síndromes genéticas associadas a aumento da incidência de diabetes	Síndromes de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram



49

Diabetes mellitus - diagnóstico

- Diagnóstico precoce e rastreamento

A American Diabetes Association (2017) recomenda que o rastreamento do diabetes em adultos assintomáticos seja realizado em todos os indivíduos com 45 anos ou mais, pelo menos a cada 3 anos, ou em qualquer idade para pessoas com IMC ≥ 25 ou com pelo menos 1 fator de risco para *Diabetes Mellitus* (DM).

Fatores de risco para diabetes

- IMC ≥ 25 ;
- Sedentarismo;
- Familiar de 1º grau com DM;
- Grupos étnicos ou raciais de alto risco (hispânicos, asiáticos e negros);
- Hipertensão arterial (PA $\geq 140 \times 90$ mmHg ou em terapia anti-hipertensiva);
- HDL < 35 mg/dL ou triglicírides > 250 mg/dL;
- Diabetes gestacional prévio ou história de ter dado à luz recém-nascido com peso > 4 kg;
- História de abortos de repetição ou de mortalidade perinatal inexplicada;
- Intolerância a glicose, HbA1c $> 5,7\%$ ou glicemia de jejum alterada prévia;
- Síndrome dos ovários policísticos;
- Outras condições associadas à resistência insulínica (exemplo: obesidade severa com acantose *nigricans*);
- História de doença cardiovascular;
- Uso de medicação hiperglicemiante.

O teste oral de tolerância a glicose é mais sensível para a detecção do diabetes do que a glicemia de jejum, mas tem custo maior. Entretanto, deve ser preferido para rastrear DM em pacientes de alto risco, como nas situações apresentadas na Tabela a seguir:

Indicações do teste oral de tolerância a glicose

- Todos os pacientes com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL;
- Pacientes com > 45 anos em investigação de síndrome metabólica;

Indicações do teste oral de tolerância a glicose

- Pacientes com 2 ou mais fatores de risco para DM;
- Reavaliação das pacientes que apresentaram DM gestacional, com 6 a 12 semanas de puerpério.

50

Diabetes mellitus - tratamento

1. Tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2

- Princípios gerais e objetivos

O tratamento do *Diabetes Mellitus* (DM) inclui educação do paciente, modificações do estilo de vida (suspenção do fumo, realização de atividade física e reorganização dos hábitos alimentares) e uso de medicamentos.

Depois do início ou do ajuste do tratamento, o paciente sempre deve ser reavaliado, sendo seu tratamento ajustado até que se obtenham as metas propostas pelas várias sociedades nacionais e internacionais que estudam a doença. Há discrepâncias entre as metas propostas por diferentes sociedades. Em geral, devem-se individualizar as metas, preferindo controle glicêmico mais rigoroso para pacientes mais jovens, sem comorbidades, com diagnóstico recente de diabetes, e controle glicêmico mais frioso para pacientes mais idosos, com comorbidades (insuficiência renal, coronariopatia), com longa duração do diabetes e com maior risco de hipoglicemia.

Metas no tratamento do diabetes – Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)		
Parâmetros	Metas desejáveis	Metas toleráveis
Glicemias de jejum e pré-prandiais	<110mg/dL	<130mg/dL
Glicemia pós-prandial	<160mg/dL	<180mg/dL
A1c	<7% na maioria dos adultos	<ul style="list-style-type: none"> - 7,5 a 8,5% (lactentes, pré-escolares); - <8% (escolares); - <7,5% (adolescentes); - <8% em idosos; - <6% na gravidez.

Metas no tratamento do diabetes – American Diabetes Association	
Parâmetros	Metas
Glicemias de jejum e pré-prandial	80 a 130mg/dL
Glicemia no pico pós-prandial	<180mg/dL
A1c	<7% (individualizar)

Lembramos que o tratamento do diabetes sempre deve ser multidisciplinar e multiprofissional, buscando também o controle pressórico e lipídico e, eventualmente, a antiagregação plaquetária, para prevenção de doenças cardiovasculares e renais e demais complicações.

Metas de controle pressórico no diabetes (SBD, 2015)	
PA <140x90mmHg	Adultos com menos de 60 anos
PA <150x90mmHg	Adultos com 60 anos ou mais
PA <130x80mmHg	Pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida, maior risco de acidente vascular cerebral ou evidência de lesão renal (se puderem ser obtidos sem eventos adversos ou risco para o paciente)

O *guideline* da American Heart Association de 2013 considera todo portador de diabetes acima de 40 anos como sendo pelo menos de moderado risco para doença cardiovascular aterosclerótica e sugere que deve ser tratado com estatina para redução do colesterol LDL em pelo menos 30% do valor inicial. Também reforça que as estatinas de escolha sejam atorvastatina, rosuvastatina ou pitavastatina pelo efeito pleiotrópico que exercem.

A posição da SBD após essa publicação resume-se na Tabela a seguir:

Tratamento da dislipidemia no diabetes (SBD, 2015)	
Grau de evidência A	Diabéticos com doença cardiovascular prévia devem ser tratados com estatina. A meta deve ser uma redução do colesterol LDL em pelo menos 50% do basal, sendo recomendado tratamento intensivo com estatinas.
Grau de evidência C	Diabéticos com idade acima de 40 anos e sem doença cardiovascular, mas com 1 ou mais fatores de risco (história familiar de doença arterial coronariana precoce, hipertensão, tabagismo, retinopatia ou albuminúria), devem fazer tratamento moderado com estatinas. A meta é uma redução do colesterol LDL em pelo menos 30% do basal.

2. Medicamentos hipoglicemiantes

A - Insulina

É a única opção a todos os pacientes com DM1 e para alguns pacientes com DM2 mais agressivo ou de longo prazo, quando já ocorreu a falência pancreática.

Indicações:

- Em todos os casos de DM1, desde o diagnóstico;
- No diagnóstico do DM2, quando os níveis de glicose plasmática estiverem muito elevados ($>300\text{mg/dL}$, ou A1c $>10\%$), especialmente se acompanhados de sinais de catabolismo: perda de peso e cetose e/ou sintomas importantes de diabetes descompensado (poliúria, polidipsia, astenia, turvação visual);
- Na evolução do DM2, se o paciente não consegue mais obter bom controle apesar do uso de 2 ou mais drogas antidiabéticas orais em dose máxima (falência secundária);
- No paciente com DM2 com intolerância ou contraindicação às drogas antidiabéticas orais (exemplo: insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave);
- No paciente com DM2 em vigência de estresse agudo, como cirurgias, infecções, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Naqueles com infarto agudo do miocárdio e com níveis de glicose plasmática superiores a 200mg/dL , deve-se utilizar insulina por via intravenosa contínua e solução de glicose a 5% com cloreto de potássio. O emprego dessas medidas pode reduzir a mortalidade cardiovascular em 30%;
- No diabetes gestacional, quando não houver normalização dos níveis glicêmicos com dieta e exercício físico.

B - Antidiabéticos orais

Medicamentos		Mecanismos de ação e efeitos clínicos*		
Medicamentos	Mecanismos de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução da HbA1c (%)	Efeitos colaterais
Sulfonilureias	Secretagogo de insulina	60 a 70	1,5 a 2	Ganho ponderal e hipoglicemias
Glinidas	Secretagogo de insulina	20 a 30	1 a 1,5	Ganho ponderal e hipoglicemias
Metformina	Aumento da sensibilidade a insulina	60 a 70	1,5 a 2	Perda ponderal, diarreia, melhora perfil lipídico, redução do risco de eventos cardiovasculares
Glitazonas	Aumento da sensibilidade a insulina	35 a 65	0,5 a 1,4	Ganho ponderal, edema, anemia, melhora do perfil lipídico e descompensação de IC
Acarbose*	Retardo da absorção de carboidratos	20 a 30	0,5 a 0,8	Meteorismo e diarreia
Inibidores da DPP-IV*	Aumento da secreção de insulina e redução da secreção de glucagon após as refeições mediado por aumento de GLP-1	20 a 30	0,6 a 0,8	Náusea, cefaleia, sem alteração de peso

Medicamentos		Mecanismos de ação e efeitos clínicos*		
Medicamentos	Mecanismos de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução da HbA1c (%)	Efeitos colaterais
Inibidores do SGLT2	Aumento da excreção urinária de glicose	15 a 30	0,5 a 1	Perda ponderal, candidíase, poliúria, redução da PA sistólica
Análogos de GLP-1**	Aumento da secreção de insulina e redução da secreção de glucagon após as refeições, inibição do apetite, retardamento do esvaziamento gástrico	10 a 25	0,8 a 1,2	Perda ponderal, redução da PA sistólica, náuseas, vômitos e diarreia
Insulina (adicional)**	Aumento da captação de glicose, inibição da gliconeogênese e glicogenólise	60 a 150	1,5 a 3,5	Ganho ponderal

* Atuam predominantemente na redução da glicemia pós-prandial.
** São injetáveis.

a) Sulfonilureias

Estimulam a secreção de insulina, ligando-se aos receptores SUR nos canais de potássio das células beta. Incluem: clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida. Só são eficazes em pacientes que mantêm alguma capacidade residual de secreção de insulina. Contraindicações: DM1, insuficiência renal ($T_{FG} < 30\text{mL/min}$), insuficiência hepática, gravidez, e durante intercorrências graves.

b) Glinidas

Têm ação secretagoga de insulina, semelhante às sulfonilureias, mas com início mais rápido e tempo mais curto de ação. Incluem a repaglinida (mais potente) e a nateglinida. São usadas junto às refeições, para corrigir a hiperglicemia pós-prandial. As contraindicações são as mesmas das sulfonilureias.

c) Metformina

É um sensibilizador da insulina do grupo das biguanidas, com ação predominante no fígado, onde reduz a liberação de glicose e VLDL. Foi a única droga que se associou à redução significativa do risco de infarto do miocárdio. Reduz a progressão para DM em pré-diabéticos e tem efeitos benéficos em pacientes com síndrome dos ovários policísticos ou esteato-hepatite não alcoólica.

d) Glitazonas

Também conhecidas como tiazolidinedionas, são sensibilizadores da insulina que agem preferencialmente no músculo esquelético e tecido adiposo, por sua ação agonista no receptor nuclear PPAR-gama. O único representante no mercado brasileiro é a pioglitazona. Reduz triglicérides e aumenta HDL em 5 a 10%. Reduz a progressão para DM em pré-diabéticos. A glitazona é contraindicada no DM1, na gestação, na insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV, na doença hepática em atividade, nos pacientes com alto risco de fraturas e em pacientes com câncer de bexiga ou hematúria inexplicada.

e) Acarbose

Inibidora das alfaglicosidases intestinais, retarda a absorção de carboidratos, diminuindo a glicemia pós-prandial sem causar hipoglicemia. Tem efeito neutro sobre o peso. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrintestinais (flatulência, desconforto, distensão abdominal, diarreia). Reduz a progressão para DM em pré-diabéticos. É contraindicada em doenças intestinais ou má absorção e na insuficiência renal (creatinina $> 2\text{mg/dL}$).

f) Inibidores da DPP-IV (gliptinas)

Quatro drogas dessa classe estão disponíveis no Brasil, todas muito semelhantes entre si: a vildagliptina, a sitagliptina, a saxagliptina e a linagliptina. Agem potencializando o chamado "efeito incretina", reduzindo a degradação do hormônio intestinal GLP-1 pela enzima dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV). A ação do GLP-1 é, assim, aumentada, potencializando a secreção de insulina e reduzindo a secreção de glucagon, principalmente no período pós-prandial. São contraindicados na hepatopatia ativa (transaminases $> 2,5$ vezes acima do limite superior da normalidade), no DM1 e na gravidez. Podem ser usados na insuficiência renal grave.

g) Inibidores do SGLT2

São a classe mais nova de antidiabéticos orais no Brasil. Bloqueiam o cotransportador sódio–glicose 2 (SGLT2) no túbulo proximal renal, aumentando a excreção de glicose na urina. As drogas aprovadas no Brasil são a dapagliflozina, a canagliflozina e a empagliflozina. Os efeitos adversos mais comuns são candidíase genital, desidratação (em idosos tomando diuréticos) e infecção urinária. Não devem ser usados na insuficiência renal grave.

h) Análogos de GLP-1

São drogas injetáveis (subcutâneas) que se ligam aos receptores de GLP-1, com ação maior que o hormônio endógeno, por não serem degradadas pela DPP-IV. As 2 drogas dessa classe são a exenatida e a liraglutida. Estão contraindicados na insuficiência renal grave (TFG <30mL/min), na gastroparesia diabética e no DM1.

O uso da liraglutida para o tratamento de obesos sem diabetes já foi aprovado no Brasil na dose de 1,8mg e, na Europa, na dose de 3mg.

C - Início e ajuste do tratamento do DM tipo 2

As diretrizes de 2015 da SBD estabelecem que, no momento do diagnóstico do DM2, já se deve iniciar medicação hipoglicemiante, juntamente com mudanças do estilo de vida, em todos os pacientes. A escolha da melhor medicação vai depender do nível de glicemia e das características do paciente.

A metformina, associada às mudanças de estilo de vida, será a 1^a opção na maioria dos pacientes com DM2, mesmo naqueles com peso normal. Em pacientes com glicemia mais elevada (200 a 300mg/dL), assintomáticos, já se deve iniciar o tratamento usando a associação de metformina com uma 2^a droga, objetivando a obtenção mais rápida das metas de tratamento. Nos pacientes com glicemia ainda mais alta (>300mg/dL), ou com sintomas, perda de peso, cetoacidose ou intercorrências graves, a insulina é a melhor opção inicial.

Sempre que é iniciada (ou ajustada) a terapêutica, o paciente deve ser reavaliado num prazo de 1 a 3 meses, e novos ajustes devem ser feitos caso as metas ainda não tenham sido atingidas.

Níveis de glicemia	Características do paciente	Tratamento inicial
<200mg/dL	Assintomático, sem doenças agudas concomitantes	MEV + metformina
200 a 300mg/dL	Ausência de sintomas graves ou significantes ou cetonúria	MEV + metformina + 2 ^a droga oral
>300mg/dL	Perda de peso significante; ou sintomas graves e significantes; ou presença de cetonúria	Insulinoterapia com ou sem metformina + MEV
>300mg/dL	Cetoacidose diabética ou estado hiperosmolar; ou intercorrência grave concomitante	Hospitalização

MEV: Mudanças do Estilo de Vida.

Na escolha da 2^a droga, devem-se considerar o perfil do paciente e seus níveis glicêmicos (Tabela a seguir):

Iniciar com monoterapia, a menos que:	
- A1C ≥9%: considerar terapia dupla;	
- A1C ≥10%, glicemia ≥300mg/dL ou paciente com sintomatologia significativa: considerar terapia injetável combinada.	
Monoterapia* com metformina	
Eficácia	Alta
Risco de hipoglicemia	Baixo
Influência no peso corporal	Neutra/perda
Efeitos colaterais	Gastrintestinais, acidose láctica
Custo	Baixo

Observação: se a A1c não atingir os parâmetros alvo com 3 meses de monoterapia, proceder com combinação de 2 fármacos (a ordem não expressa nenhuma preferência específica – a escolha do fármaco depende de uma variedade de fatores relacionados ao paciente e à doença).

Terapia dupla* com metformina +						
	Sulfonilureia	Glitazona	Inibidor de DPP-IV	Inibidor de SGLT2	Agonista de receptor GLP-1	Insulina (basal)
Eficácia	Alta	Alta	Intermediária	Intermediária	Alta	Altíssima
Risco de hipoglicemias	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Influência no peso corporal	Ganho	Ganho	Neutro	Perda	Perda	Ganho
Efeitos colaterais	Hipoglicemia	Edema, insuficiência cardíaca, fraturas	Raro	Geniturinário, desidratação, fraturas	Gastrintestinais	Hipoglicemia
Custo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto

Observação: se a A1c não atingir os parâmetros alvo com 3 meses de terapia dupla, proceder com combinação de 3 fármacos (a ordem não expressa nenhuma preferência específica – a escolha do fármaco depende de uma variedade de fatores relacionados ao paciente e à doença).

Terapia tripla * com metformina +					
Sulfonilureia +	Glicazona +	Inibidor de DPP-IV +	Inibidor de SGLT2 +	Agonista de receptor GLP-1 +	Insulina (basal) +
Glicazona ou	Sulfonilureia ou	Sulfonilureia ou	Sulfonilureia ou	Sulfonilureia ou	Glicazona ou
Inibidor de DPP-IV ou	Inibidor de DPP-IV ou	Glicazona ou	Glicazona ou	Glicazona ou	Inibidor de DPP-IV ou
Inibidor de SGLT2 ou	Inibidor de SGLT2 ou	Inibidor de SGLT2 ou	Inibidor de DPP-IV ou	Inibidor de SGLT2 ou	Inibidor de SGLT2 ou
Agonista de receptor GLP-1 ou	Agonista de receptor GLP-1 ou	Insulina (basal)	Agonista de receptor GLP-1 ou	Insulina (basal)	Agonista de receptor GLP-1
Insulina (basal)	Insulina (basal)	--	Insulina (basal)	--	--

Observação: se a A1c não atingir os parâmetros alvo com 3 meses de terapia tripla:

- Em paciente em terapia combinada oral, substituir por insulina basal ou agonista de receptor GLP-1;
- Em paciente em terapia com agonista de receptor GLP-1, acrescentar insulina basal;
- Em paciente em terapia com insulina basal titulada, acrescentar agonista de receptor GLP-1 ou insulina de ação rápida.

Terapia com metformina deve ser mantida, enquanto outros fármacos orais podem ser retirados para evitar gastos e complicações desnecessárias no tratamento.

* Mudança do estilo de vida

Fonte: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf.

No caso de o tratamento com 2 medicamentos não ter atingido os níveis desejados de controle glicêmico, pode-se optar por:

- Adicionar um 3º agente oral da lista inicial, que tenha outro mecanismo de ação;
- Adicionar insulina de ação basal ao deitar, mantendo-se 2 agentes orais;
- Suspender os secretagogos orais e utilizar insulinoterapia intensiva, em várias doses diárias. Usualmente, esse tratamento causa aumento de peso. A manutenção do sensibilizador a insulina (metformina ou glitazona) é sempre interessante nos pacientes que passam a fazer uso de insulina.

3. Acompanhamento

Pacientes estáveis: avaliação a cada 3 a 6 meses. Realizar sempre a medida do peso e da pressão arterial e o exame dos pés. Dosar glicemia e hemoglobina A1c (pelo menos 2 vezes ao ano em pacientes bem controlados, e 4 vezes ao ano em pacientes necessitando de ajuste do tratamento). Perfil lipídico e creatinina (com cálculo do clearance estimado) devem ser avaliados anualmente. A automonitorização do controle glicêmico é parte fundamental do tratamento, especialmente nos pacientes tratados com insulina. A avaliação do fundo do olho e o mapeamento de retina, assim como a albuminúria, devem ser realizados anualmente, como o rastreamento das doenças cardiovasculares.

4. Insulinas

São indicadas a todos os pacientes com DM1 e aos pacientes com DM2 com glicemia muito elevada ou que não respondem ao tratamento com hipoglicemiantes orais. Todas são utilizadas por via subcutânea no tratamento de manutenção do DM.

- **Ultrarrápida:** são os análogos de insulina, modificados a partir da insulina humana para obter um início mais rápido e tempo de ação mais curto. Estão disponíveis a insulina lispro, a asparte e a glulisina;
- **Rápida:** é a insulina regular (cristalina);
- **Intermediária:** insulina NPH (insulina protamina). Pode ser misturada à rápida ou à ultrarrápida para aplicação simultânea;
- **Prolongada:** insulina glarginha, detemir e degludeca. A glarginha não produz picos, acarretando menos hipoglicemias noturnas, e maior duração, proporcionando boa cobertura basal durante as 24 horas com apenas 1 injeção diária. A detemir tem um pico de ação discreto e duração de 14 a 22 horas (podendo ser usada 1 ou 2x/d) e parece provocar menor ganho de peso do que as outras insulinas basais. A glarginha e a detemir não podem ser misturadas com outros tipos de insulina para aplicação. A degludeca foi recentemente introduzida ao mercado brasileiro, não apresenta pico e tem duração de até 40 horas, permitindo maior flexibilidade no horário de aplicação.

Classificação	Tipos de ação	Preparações de insulina	Início da ação (h)	Picos de ação (h)	Duração de ação (h)
Rápidas ou prandiais	Ultrarrápida	Asparte, lispro e glulisina	<0,25	0,5 a 2	3 a 5
	Rápida	Regular	0,5 a 1	2 a 3	5 a 8
Basais	Intermediária	NPH	2 a 4	4 a 10	10 a 18
		Detemir	1 a 3	6 a 8	18 a 22
	Prolongada	Glargina	2 a 4	Sem pico	20 a 24
		Degludeca	0,3 a 0,7	Sem pico	>42

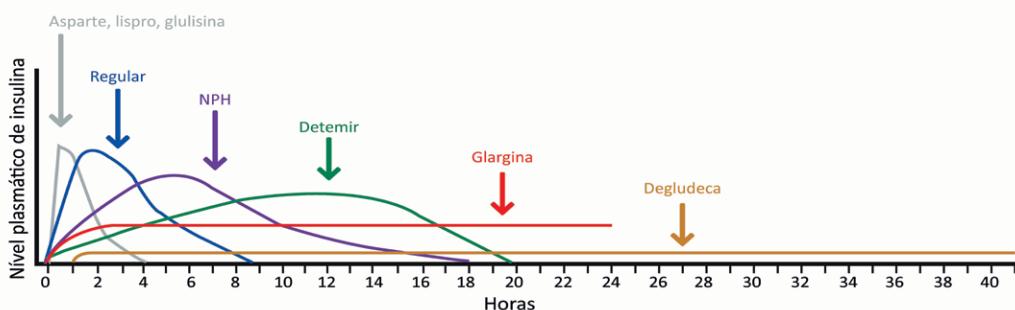


Figura 1 - Tempo de ação das insulinas

- Cálculo da dosagem de insulina

Atualmente, em DM2 de longa evolução (insulinopênicos) e em DM1, cada vez mais se recomenda o uso do esquema basal-*bolus*, em que 50% da dose diária de insulina são administrados na forma de insulina basal (NPH, glarginha ou detemir) e 50% na forma de insulina rápida (regular ou ultrarrápida), esta dividida em *bolus* antes das principais refeições. Diabéticos tipo 1, geralmente, necessitam em torno de 0,6 a 1UI/kg/d, enquanto os diabéticos tipo 2 frequentemente precisam de doses maiores (1 a 2UI/kg/d), em virtude da presença de resistência insulínica.

Uma situação especial é o esquema *bedtime*, utilizado em pacientes com DM2 de longa evolução que apresentam piora progressiva da glicemia apesar do uso de 2 ou mais drogas orais (falência secundária). Se a A1c não estiver muito elevada (<10%), pode-se associar uma dose noturna de insulina basal (NPH, glarginha, detemir), mantendo as drogas orais. Geralmente, inicia-se com uma dose baixa (10UI/d, ou até 0,2UI/kg/d em obesos), com aumento gradual da dose, guiado pela monitorização da glicemia de jejum, até que a maioria das medidas de glicemia de jejum esteja dentro da meta (70 a 130mg/dL).

5. Controle de fatores de risco associados

A - Hipertensão arterial sistêmica

Deve ser avaliada em pelo menos 3 posições (deitado, sentado, em pé), para rastrear neuropatia autonômica. Medicação anti-hipertensiva já está indicada quando o paciente apresenta 2 medidas de pressão arterial

>140x80mmHg. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRAs) são as drogas de 1^a escolha na maioria dos casos. Bloqueadores dos canais de cálcio, tiazídicos em doses baixas e betabloqueadores também podem ser usados em associação. Os IECAs e os BRAs retardam a evolução da nefropatia diabética e podem ser usados mesmo em pacientes normotensos, quando constatada microalbuminúria ou proteinúria.

B - Dislipidemias

Devido ao risco muito aumentado de doença cardiovascular (DCV) entre os pacientes com DM, o controle dos lipídios deve ser agressivo. Devem-se usar estatinas nos diabéticos entre 40 e 75 anos com um ou mais fatores de risco caso o LDL seja maior que 100, para redução em 30 a 50% do LDL basal. Pacientes com menos de 75 anos, com história de infarto agudo do miocárdio, síndrome isquêmica aguda, acidente vascular cerebral isquémico, revascularização miocárdica e os que apresentarem outras evidências de aterosclerose, como aneurisma de aorta, placa aterosclerótica em artérias carótidas, estenose de artérias renais ou doença arterial periférica, são considerados como portadores de doença aterosclerótica definida e devem iniciar tratamento intensivo com estatinas com o objetivo de reduzir o LDL em, pelo menos, 50% do basal, independentemente do nível de pré-tratamento do LDL. Na dislipidemia mista, deve-se corrigir primeiramente o LDL, depois o HDL e, por fim, os triglicírides (se necessário). Fibratos podem ser indicados a pacientes com hipertrigliceridemia muito severa (>500 a 1.000mg/dL) ou àqueles com hipertrigliceridemia moderada persistente (>200 a 400mg/dL) mesmo após mudanças de estilo de vida e controle adequado do LDL. Deve-se ter cautela com a associação de fibratos e estatinas, devido ao risco aumentado de miopatia/rabdomiólise, especialmente nos pacientes com disfunção renal. A genfibrozila é o fibrato com maior risco de miopatia em associação com estatina, e deve ser evitada nessa situação; o mais seguro parece ser o fenofibrato.

C - Antiagregantes plaquetários

A antiagregação plaquetária, usando ácido acetilsalicílico (AAS® 75 a 325mg/d), é recomendada para todos os diabéticos em prevenção secundária de doença cardiovascular, e naqueles em prevenção primária, nas seguintes condições:

- O uso de AAS® em baixas doses (75 a 162mg/d) deve ser considerado para pacientes com risco de DCV >10% na ausência de fatores de risco para sangramento. Esse grupo inclui a maioria dos homens portadores de diabetes com idade superior a 50 anos e mulheres acima dos 60 que tenham, no mínimo, outro fator de risco cardiovascular significativo (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar de DCV prematura ou albuminúria);
- O AAS® não é recomendado para homens diabéticos abaixo dos 50 anos e para mulheres diabéticas com menos de 60 que não tenham qualquer outro fator de risco cardiovascular (risco DCV em 10 anos <5%);
- O AAS® pode ser considerado para diabéticos em risco intermediário (risco para DCV em 10 anos entre 5 e 10%), grupo que incluiria pacientes mais jovens e aqueles mais velhos sem outros fatores de risco.

Na intolerância ao AAS®, pode-se usar clopidogrel, ticlopínidina ou cilostazol.

51

Complicações agudas do *diabetes mellitus*

1. Hipoglicemia

Hipoglicemia é confirmada, em diabéticos, na presença de valores de glicemia <70mg/dL ou <80mg/dL com sintomas adrenérgicos. Pode haver sintomas adrenérgicos (mais precoces) e também neuroglicopênicos (mais tardios).

- **Sintomas adrenérgicos:** tremores, sudorese, palidez, vertigem, taquicardia, hipertensão e fome intensa;
- **Sintomas neuroglicopênicos:** cefaleia, sonolência, confusão, torpor, convulsões, coma e óbito em casos mais graves.

A - Causas

As causas de hipoglicemia mais comuns no diabético são o uso de sulfonilureias e de insulina e a má adesão à dieta (falta de fracionamento dietético). É mais prevalente em pacientes com insuficiência renal pela redução do clearance de insulina.

B - Tratamento

Consiste na administração de glicose, na forma mais conveniente e rápida disponível. Para o paciente consciente, recomenda-se a ingestão de 15g de carboidratos simples por via oral, podendo-se repetir a dose em 15 minutos se não houver melhora completa. No paciente sonolento ou em coma, administrar 20 a 30g de glicose intravenosa, ou 1mg de glucagon por via intramuscular ou subcutânea.

2. Crises hiperglicêmicas no *diabetes mellitus*: cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico

A cetoacidose diabética (CAD), embora seja classicamente associada ao *diabetes mellitus* tipo 1, pode acontecer em diabéticos tipo 2 submetidos a estresse intenso. O Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (EHH), por outro lado, é uma complicação exclusiva do *diabetes mellitus* tipo 2.

Na CAD, ocorre a liberação de triglicírides e ácidos graxos por lipólise e betaoxidação dos ácidos graxos, decorrentes de deficiência severa de insulina ou excesso de hormônios contrainsulínicos (cortisol, glucagon, catecolaminas), determinando a síntese hepática de corpos cetônicos (beta-hidroxibutirato, acetona e acetato), responsáveis pela cetose e pela acidose metabólica normoclóremica (com ânion-gap alto).

No EHH, a insulina circulante, apesar de reduzida, ainda é suficiente para prevenir lipólise e subsequente ceto-gênese, mas ocorre perda intensa de volume extracelular, levando a distúrbios hidroeletrolíticos graves e insuficiência renal aguda.

O grau de desidratação é mais intenso no EHH, enquanto a acidose é predominante na CAD.

	Cetoacidose			Estado hiperglicêmico hiperosmolar
	Leve	Moderada	Grave	
Glicose	>250	>250	>250	>600
pH arterial	7,25 a 7,3	7 a 7,24	<7	>7,3
Bicarbonato	15 a 18	10 a 15	<10	>15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Pequena
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Pequena
Osmolaridade (mOsm/kg)*	Variável	Variável	Variável	>320
Ânion-gap**	>10	>12	>12	<12
Alteração do sensório	Alerta	Alerta/sonolento	Estupor	Estupor/coma

* Osmolaridade plasmática efetiva = $(2 \times Na^+ \text{ medido}) + \text{glicemias}/18$; aqui, a participação da ureia é desprezível na osmolaridade.
 ** Ânion-gap = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$.

O fator desencadeante mais frequente da CAD é a infecção (respiratória ou urinária), embora em jovens a descontinuação da insulina seja a causa mais comum. Outras causas são: acidente vascular cerebral, uso de álcool ou cocaína, pancreatite, infarto agudo do miocárdio, trauma, medicamentos (corticoides, simpático-miméticos). Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua de insulina ultrarrápida, tem-se observado aumento na incidência de CAD. Tal fato pode ocorrer em razão da obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda de infusão de insulina.

A tríade clássica de polidipsia, polifagia e poliúria está presente na CAD e no EHH, com instalação mais insidiosa neste último. A dor abdominal é uma queixa importante na CAD. Os achados do exame físico incluem redução do turgor da pele, taquicardia, hipotensão, alteração da consciência, torpor, choque e coma. Taquipneia (respiração de Kussmaul) e hálito cetônico são sinais clássicos associados à CAD.

O EHH é mais comum em idosos com comprometimento motor (sequela de acidente vascular cerebral) ou redução do nível de consciência, que apresentam dificuldades de se reidratar e, portanto, com maior tendência à desidratação grave. As alterações do nível de consciência são mais frequentes no EHH, devido à sua associação com aumento da osmolaridade plasmática (>320).

A avaliação inicial inclui dosagem de eletrólitos (incluindo cloro), gasometria, ureia, creatinina, glicemias, cetonúria ou cetonemia, osmolaridade, hemograma e eletrocardiograma. Culturas de possíveis focos infecciosos e

administração de antibióticos na suspeita de infecção são indicadas. A avaliação da cetonúria por fitas urinárias não consegue detectar o beta-hidroxibutirato (corpo cetônico mais abundante em vigência de acidose), sendo preferível a medida da cetonemia, quando disponível.

A leucocitose pode estar presente na CAD e não indica necessariamente infecção. Pode haver hiponatremia dilucional. O potássio plasmático pode estar elevado por causa de acidemia, déficit de insulina e hipertonicidade; entretanto, o potássio corpóreo total está reduzido devido às perdas urinárias.

A - Tratamento

A reposição volêmica deve corrigir o déficit de água e eletrólitos em 24 horas. A solução de escolha é a salina isotônica (SF a 0,9%, 1L na 1^a hora, seguido por 15 a 20mL/kg/h) em pacientes com alterações hemodinâmicas (hipotensão ou taquicardia); entretanto, soluções hipotônicas (SF a 0,45%, 4 a 14mL/kg/h) podem ser utilizadas em pacientes com Na plasmático >150mEq/L, após a restauração da volemia com SF a 0,9%. A hidratação não deve ser excessiva, evitando variações da osmolaridade superiores a 3mOsm/kg/h. Deve-se acrescentar glicose a 5 a 10% nas soluções de hidratação quando a glicemia cair abaixo de 250mg/dL na CAD ou <300mg/dL no EHH.

a) Reposição de insulina

Nos quadros leves de CAD, podem ser usados os análogos ultrarrápidos ou a insulina regular por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Nos quadros moderados a graves de CAD e no EHH, deve-se usar somente a insulina regular por via intravenosa.

Faz-se um *bolus* inicial de 0,15UI/kg (contraindicado a crianças), seguido da infusão intravenosa inicial de 0,1UI/kg/h, com ajuste subsequente, objetivando redução de 50 a 75mg/dL/h na glicemia. A cada 2 a 4 horas, dosam-se potássio, sódio, glicose, ureia, creatinina e pH venoso.

A reposição de insulina deve ser mantida até que sejam obtidos os seguintes parâmetros:

- **Na cetoacidose:** até que haja resolução da acidose (pH >7,30, bicarbonato >18, glicose <200mg/dL e ânion-gap <12mEq/L);
- **No estado hiperosmolar:** até que haja melhora do *status* de consciência e a correção da osmolalidade (pOsm <320).

A cetonemia demora mais a se resolver do que a hiperglicemia. Durante a reversão da CAD, o beta-hidroxibutirato é convertido em ácido acetoadético (único dosado na urina), levando à interpretação errônea de que a cetoacidose piorou. Portanto, a avaliação qualitativa da cetonúria não deve ser utilizada como parâmetro para indicar resposta à terapia.

Após a resolução da CAD, com o paciente capaz de ingerir líquidos, inicia-se um esquema de insulina basal-*bolus*, com ajustes subsequentes conforme as glicemias.

b) Reposição de potássio

A correção da acidose, o uso de insulina e a reposição volêmica determinam a queda do potássio plasmático. Para prevenir a hipocalêmia, a reposição é iniciada de rotina assim que o potássio se encontre <5,2mEq/L, desde que o paciente venha a apresentar função renal normal. Com a reposição adequada, a ocorrência de hipocalêmia é rara; porém, quando presente, a insulina deve ser postergada até que o potássio esteja >3,3mEq/L, a fim de evitar arritmias e fraqueza muscular respiratória.

c) Bicarbonato

Raramente é necessário. Seu uso deve ser restrito a adultos com repercussão hemodinâmica da acidose grave (em geral, administram-se 50mEq quando o pH está entre 6,9 e 7, ou 100mEq quando o pH é <6,9, sempre diluídos).

B - Complicações do tratamento

Hipoglicemia, hipocalêmia e hiperglicemia secundária à interrupção da infusão intravenosa da insulina sem cobertura subsequente com insulina subcutânea são as mais comuns. Edema cerebral é raro (1%), porém frequentemente fatal; é mais comum entre crianças e parece se associar a queda muito rápida da glicemia e da osmolaridade (>3mOsm/kg/h ou >12mOsm/24h).

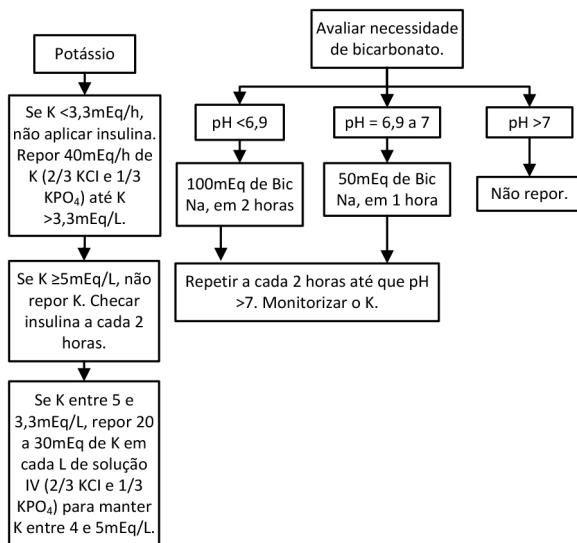


Figura 1 - Reposição de potássio e bicarbonato na cetoacidose diabética

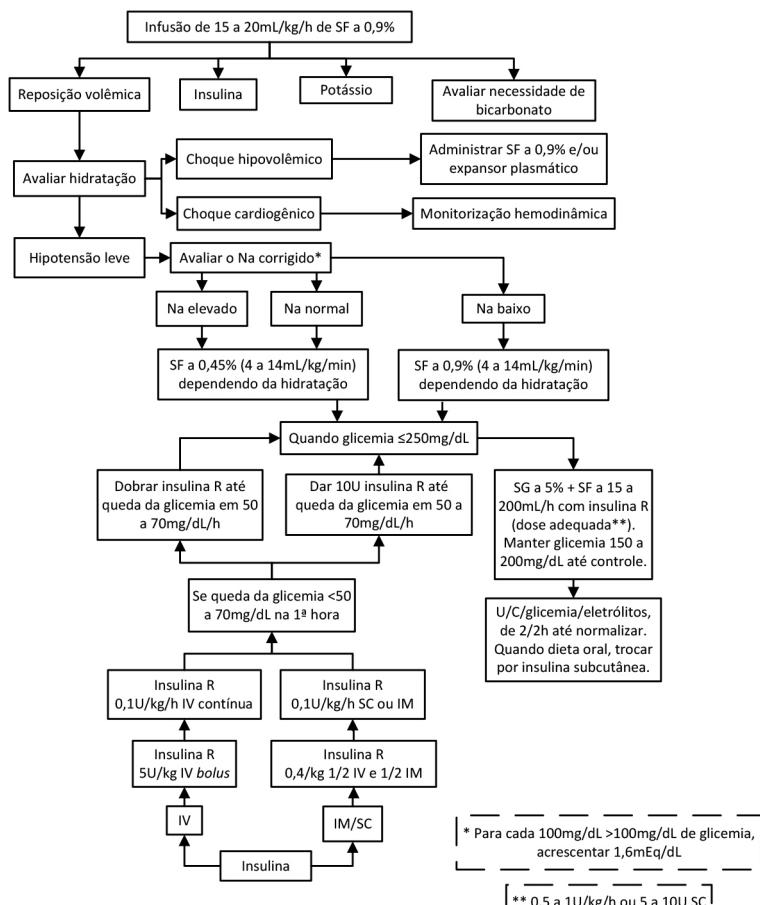


Figura 2 - Controle da cetoacidose diabética

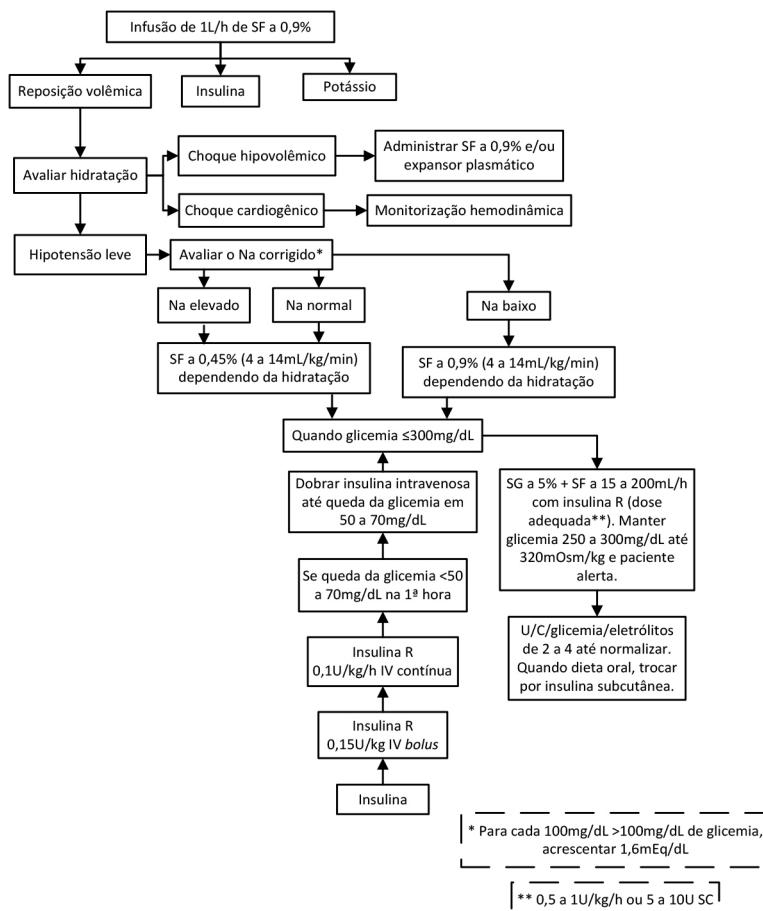


Figura 3 - Tratamento do estado hiperosmolar hiperglicêmico

52

Complicações crônicas do *diabetes mellitus*

1. Introdução

A exposição crônica à hiperglicemias aumenta o risco de diversas complicações severas e potencialmente letais. As complicações crônicas do diabetes podem ser divididas em:

- **Microangiopáticas:** retinopatia, nefropatia e neuropatia;
- **Macroangiopáticas:** doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, coronarianas ou periféricas.

2. Complicações microvasculares

A - Fisiopatologia

Todas as complicações crônicas microvasculares do *Diabetes Mellitus* (DM) compartilham uma fisiopatologia comum, composta por diversos fenômenos, apresentados na Tabela a seguir:

Aumento do metabolismo de glicose pela via dos polióis	Há o aumento da conversão de glicose em sorbitol intracelular, consumindo NADPH e diminuindo a defesa celular contra espécies reativas de oxigênio.
Formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs)	A hiperglicemia induz à produção de AGEs intracelulares, que alteram a função de diversas enzimas e componentes estruturais e aumentam o estresse oxidativo.
Ativação da proteinoquinase C (PKC)	A hiperglicemia provoca disfunção endotelial por acúmulo de diacilglicerol intracelular, ativando a via da PKC, o que reduz a produção de óxido nítrico e estimula a endotelia.
Síntese aumentada de hexosaminas	Parte da frutose-6-fosfato intracelular é desviada da via glicolítica e convertida em glicosamina-6-fosfato e em UDP-N-acetilglicosamina, estimulando a síntese de PAI-1, regulando a expressão gênica e alterando a função de várias proteínas.
Aumento do estresse oxidativo	Há o consumo de moléculas protetoras contra espécies reativas de oxigênio, levando a dano celular por peroxidação lipídica e desnaturação de proteínas.

B - Retinopatia diabética

Trata-se da causa mais comum de cegueira adquirida em adultos de 24 a 70 anos. Algum grau de retinopatia está presente em 60% dos pacientes com DM2 e 90% dos pacientes com DM1, após 20 anos do diagnóstico. A classificação da retinopatia diabética é apresentada a seguir:

Retinopatia não proliferativa	
Leve	Apenas microaneurismas
Moderada	Graus intermediários entre a leve e a severa
Grave	<ul style="list-style-type: none"> - Mais de 20 micro-hemorragias nos 4 quadrantes; - Dilatação venosa em, pelo menos, 2 quadrantes; - Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAS) em pelo menos 1 quadrante.
Retinopatia proliferativa	
Neovascularização retiniana e/ou hemorragia vítreia ou pré-retiniana	
Edema macular	
Ausente ou presente	

Para a detecção da retinopatia (geralmente assintomática), recomenda-se fundoscopia anual a todos os diabéticos, desde o momento do diagnóstico, para pacientes com DM2, e a partir de 5 anos da doença, para pacientes com DM1.

Pacientes com edema macular, retinopatia pré-proliferativa grave e retinopatia proliferativa necessitam de fotoocoagulação retiniana a *laser*, capaz de prevenir cegueira em aproximadamente 50% dos casos. A abstenção do tabagismo e o controle da hipertensão arterial sistêmica também reduzem a progressão da doença.

Catarata ocorre prematuramente entre os pacientes diabéticos e também contribui para a perda visual.

C - Nefropatia diabética

Atinge aproximadamente 35% dos portadores de diabetes e é a maior causa de doença renal em estágio terminal nos países desenvolvidos (40% dos pacientes que entram em diálise).

A 1ª manifestação é a perda de pequenas quantidades de albumina na urina, surgindo em média 7 anos após o início do DM, e pode progredir para proteinúria nefrótica e perda progressiva de função renal. Portanto, o aumento da Excreção Urinária de Albumina (EUA) é o marcador mais precoce e mais sensível para a detecção da nefropatia diabética. Quando a EUA atinge ou ultrapassa 300mg/dia, a evolução para doença renal terminal é irreversível, mas 30% daqueles com EUA entre 30 e 300mg/d (microalbuminúria) podem reverter a perda de função renal, daí a importância do rastreamento precoce.

O rastreamento de nefropatia diabética deve ser realizado com a medida anual da EUA, com a solicitação do exame de concentração de albumina urinária (normal até 14mg/L) na 1ª urina da manhã ou da relação albumina-creatinina urinária em amostra isolada, e também com a dosagem de creatinina plasmática, para estimativa da taxa de filtração glomerular (usando a equação MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*). Esse rastreamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico do DM2 e a partir de 5 anos de diabetes em pacientes com DM1. A interpretação desses resultados pode ser feita de acordo com as recomendações da Tabela a seguir:

Diagnóstico da nefropatia diabética (SBD, 2014; KDIGO, 2013)			
EUA	Coleta de 24 horas (mg/24 horas)	Amostra isolada de urina	
		Albumina (mg/L)	Albumina/creatinina (mg/g)
Normal	<30	<14	<30
Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	30 a 300	14 a 173	30 a 300
Severamente aumentada (macroalbuminúria)	>300	>174	>300

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Pacientes com nefropatia em qualquer estágio devem ser tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, mesmo na ausência de hipertensão. Em hipertensos, o controle pressórico é fundamental para prevenir a progressão da doença renal. Devem-se usar tantas drogas anti-hipertensivas quanto for necessário para obtenção de bom controle pressórico (manutenção da pressão arterial <140x80mmHg).

Controle glicêmico com HbA1c <7%, redução agressiva dos lipídios plasmáticos, cessação do tabagismo, restrição da ingestão de sódio (<1,5g/dia) e de proteínas também podem ajudar a preservar a função renal.

O tratamento dialítico aos pacientes diabéticos está indicado quando o *clearance* de creatinina cai abaixo de 20mL/min. Se não houver contraindicações, estará indicado o transplante renal, que cursa com sobrevida melhor do que a diálise.

D - Neuropatias periféricas

São complicações frequentes (50% dos diabéticos), podendo ser encontradas já no momento do diagnóstico de DM2.

As formas mais frequentes são a neuropatia “em bota e luva” (polineuropatia simétrica distal) e as mononeuropatias simples ou múltiplas (mais comuns em III par craniano, raízes toracolombares e nervo mediano). Na polineuropatia simétrica distal, as primeiras sensibilidades perdidas são a térmica e a dolorosa. As queixas do paciente geralmente são de dor neuropática (tipo queimação ou choque, pior à noite e em repouso, maior nas plantas dos pés). Uma apresentação mais grave é o mal perfurante plantar, decorrente da perda de propriocepção nos pés, muitas vezes associado a fraturas e deformidade (artropatia de Charcot). As úlceras nos pés diabéticos são, na maioria, neuropáticas, e aumentam significativamente o risco de amputação.

O rastreamento de neuropatia periférica deve ser feito pelo menos 1 vez por ano, com o uso do monofilamento de 10g, para testar a sensibilidade protetora dos pés e com diapason de 128Hz para testar a sensibilidade vibratória, a partir do diagnóstico de DM2 e a partir de 5 anos de história de DM1.

Para as neuropatias dolorosas, está indicado o uso de medicamentos com efeito analgésico, como os anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), os tricíclicos (amitriptilina) ou inibidores seletivos da receptação de serotonina (duloxetina, venlafaxina). Cuidados simples, como evitar ferimentos nas atividades diárias e usar calçados adequados, devem sempre ser lembrados.

E - Neuropatias autonômicas

Apresentam alta morbimortalidade (principalmente quando acometem o sistema cardiovascular) e podem apresentar-se como hipotensão postural, infarto do miocárdio indolor, intolerância ao exercício, gastroparesia, alternância entre diarreia e constipação, disfunção erétil e retenção urinária. A presença de neuropatia autonômica cardiovascular aumenta o risco de morte súbita (por isquemia ou arritmia). Em casos de gastroparesia, podem ser usados pró-cinéticos. Na diarreia associada à neuropatia autonômica, o uso de antibióticos de amplo espectro (eritromicina), além da loperamida, promove o alívio dos sintomas. A terapia com fludrocortisona e meias elásticas ajuda a controlar a hipotensão postural.

F - Rastreamento das complicações microvasculares

	DM1	DM2
Retinopatia	- Fundoscopia e mapeamento de retina;	- Fundoscopia e mapeamento de retina;
	- A partir de 5 anos de DM;	- Desde o diagnóstico;
	- Anual.	- Anual.
Nefropatia	- EUA + creatinina plasmática;	- EUA + creatinina plasmática;
	- A partir de 5 anos de DM;	- Desde o diagnóstico;
	- Anual.	- Anual.
Neuropatia	- Monofilamento 10g e diapasão de 128Hz;	- Monofilamento 10g e diapasão de 128Hz;
	- A partir de 5 anos de DM;	- Desde o diagnóstico;
	- Anual.	- Anual.

3. Complicações macrovasculares

A macroangiopatia do diabético é diferente da aterosclerose não diabética, tanto clínica quanto fisiopatologicamente. O endotélio produz menor quantidade de óxido nítrico por causa da hiperglicemia e da resistência à insulina das células endoteliais, e também maior quantidade de endotelina-1, potente vasoconstritor. Alterações nas células musculares lisas e na função das plaquetas também são descritas. Há aumento em 2 a 4 vezes do risco de doença coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência arterial periférica. Estima-se que pacientes diabéticos que nunca tiveram um infarto do miocárdio apresentam o mesmo risco de infarto que pacientes não diabéticos já infartados; por esse motivo, os diabéticos, em geral, são considerados pacientes de alto risco cardiovascular e devem ser tratados com o controle agressivo dos níveis pressóricos e lipídicos, antiagregação plaquetária e cessação do tabagismo, além do controle glicêmico.

O comprometimento dos leitos vasculares é intenso. Na arteriopatia periférica, as lesões são distais, dificultando as técnicas de revascularização e aumentando a necessidade de amputação. A aterosclerose coronariana é mais precoce e mais grave em diabéticos, mais frequentemente multiarterial, e as técnicas de revascularização percutânea nem sempre são eficazes, levando a maior necessidade de revascularização cirúrgica (pontes de safena ou mamária). As doenças ateroscleróticas, principalmente coronarianas, respondem por 75% das mortes em diabéticos. Mesmo assim, não há indicação para o rastreamento rotineiro de doença arterial coronariana em pacientes assintomáticos, pois o controle agressivo dos fatores de risco (glicemia, pressão arterial, lipídios, antiagregação plaquetária) já tem efeito benéfico e está indicado a diabéticos mesmo na ausência de obstrução arterial coronariana.

53

Síndrome metabólica

1. Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) corresponde à associação de diversos fatores de risco cardiovascular, que tendem a se agrupar em indivíduos com obesidade central: hipertensão arterial sistêmica, diminuição do colesterol HDL, elevação de triglicírides e glicemia elevada. Apresenta relação com a resistência a insulina, que parece ser o principal (embora não seja o único) mecanismo fisiopatológico da síndrome. Fatores genéticos também parecem ter grande influência sobre o desenvolvimento da SM, bem como o envelhecimento.

Entre os procedimentos diagnósticos está incluída a medida de Circunferência Abdominal (CA). Como descrito a seguir, essa medida tem importância diferente entre as sociedades. No caso da *International Diabetes Federation* (IDF), a CA é essencial para a definição da síndrome.

2. Epidemiologia

A prevalência está intimamente relacionada à obesidade. Nos Estados Unidos, onde há muitos obesos, pelo menos de 24 a 30% dos adultos são portadores da SM, com maior frequência nas faixas etárias mais avançadas.

No Brasil, a SM parece ter incidência semelhante (aproximadamente 30%), embora existam poucos estudos, e esse número pode ser ainda maior (>40%) entre idosos e obesos. De qualquer forma, a prevalência na população parece estar aumentando, acompanhando o número de casos de obesidade.

3. Definição

Há grande controvérsia sobre a definição da SM, uma vez que várias sociedades científicas propuseram critérios diagnósticos para a síndrome, os quais apresentam vários pontos em comum, mas também várias divergências entre si.

Em nosso meio, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, publicada em 2004, adotou critérios semelhantes aos propostos pelo NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*). Considera-se portador de SM o indivíduo adulto que apresenta pelo menos 3 dos critérios expostos na Tabela a seguir:

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica	
Critérios	Valores
Glicemia de jejum	≥100mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes
Cintura abdominal	>88cm (mulheres) ou >102cm (homens)
Triglicérides	≥150mg/dL ou uso de tratamento específico
Colesterol HDL	<50mg/dL (mulheres) ou <40mg/dL (homens)
Pressão arterial	≥130x85mmHg ou uso de tratamento específico

A Sociedade Brasileira de Diabetes, por outro lado, publicou, em 2009, a recomendação de que se adotassem os critérios diagnósticos da IDF, que valorizam a obesidade central como componente-chave da síndrome e determinam valores de corte etnia-específicos para a cintura. Nessa definição, o paciente é portador de SM se apresenta cintura aumentada (critério obrigatório) + 2 achados dentre os apresentados na Tabela a seguir:

Sociedade Brasileira de Diabetes	
Critérios	Valores
Glicemia de jejum	>100mg/dL ou uso de tratamento específico
Cintura abdominal	Depende da etnia
Triglicérides	>150mg/dL ou uso de tratamento específico
Colesterol HDL	<50mg/dL (mulheres) ou <40mg/dL (homens)
Pressão arterial	≥130x85mmHg ou uso de tratamento específico

Etnias	Valores de corte para cintura abdominal
Europídeos	>80cm (mulheres) ou >94cm (homens)
Sul-asiáticos, afro-americanos e sul-americanos	>80cm (mulheres) ou >90cm (homens)
Japoneses	>85cm (mulheres) ou >90cm (homens)

Observação: na população brasileira não há estudo que defina o melhor valor de corte para a CA. Na grande maioria dos indivíduos, devido à grande miscigenação no país, o valor descrito não é apropriado.

Anormalidades fisiopatológicas observadas	
Aumento dos níveis de ácidos graxos livres circulantes	Os ácidos graxos livres no plasma aumentam de forma diretamente proporcional à quantidade de tecido adiposo depositada no compartimento visceral abdominal.
Fosforilação em serina dos substratos do receptor de insulina (IRS)	A fosforilação em serina dos IRS nos tecidos-alvo desse hormônio (fígado, músculos) diminui a sinalização intracelular na cascata, geralmente ativada pela insulina, e o transporte de glicose transmembrana. Essa fosforilação em serina é estimulada por altos níveis de ácidos graxos circulantes.
Acúmulo de lipídios no músculo e no fígado (esteatose)	A esteatose hepática e muscular interfere na sinalização intracelular da insulina e reduz a captação de glicose nesses tecidos. A esteatose hepática pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica e cirrose.
Alteração na secreção de hormônios pelos adipócitos	Há aumento da secreção de visfatinase e resistina e redução da secreção de adiponectina, acarretando redução da sensibilidade tecidual a insulina. A redução de adiponectina é reconhecida como fator de risco independente para <i>diabetes mellitus</i> tipo 2, além de favorecer a dislipidemia e o estado inflamatório e pró-trombótico.
Estado inflamatório sistêmico	Há secreção aumentada de citocinas inflamatórias (interleucina-6, alfa-TNF) pelo tecido adiposo (visceral) e aumento da proteína C reativa, associado ao aumento de risco cardiovascular.

Anormalidades fisiopatológicas observadas	
Estado protrombótico	Há secreção aumentada do inibidor do ativador de plasminogênio1 (PAI-1) e do fibrinogênio, estimulada pelas citocinas inflamatórias.
Aumento na síntese de VLDL pelo fígado e aumento da atividade da CETP	A síntese hepática de VLDL é estimulada pela grande oferta de ácidos graxos livres, levando ao aumento dos triglicérides e à consequente redução do HDL plasmático (maior atividade da CETP). A atividade aumentada da CETP também é uma das responsáveis pela alteração no padrão das partículas de LDL, que se tornam menores e mais densas (tipo B), atingem a camada íntima com mais facilidade e são mais oxidadas, o que as torna mais aterogênicas.
Hipertensão arterial	Deve-se ao aumento da retenção de sódio e água e à ativação do sistema nervoso simpático, devido a hiperinsulinemia (em pacientes com resistência a insulina).
Disfunção endotelial	Há menor produção de óxido nítrico (normalmente, estimulada pela insulina), um importante vasodilatador.

CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein.

4. Importância

A presença de SM aumenta significativamente o risco de diversas complicações graves.

Discute-se na literatura se o diagnóstico de SM traz risco cardiovascular maior ou igual à soma de seus critérios diagnósticos isoladamente, porém é consensual que o risco de diabetes está consistentemente elevado nos portadores da SM sem *diabetes mellitus* manifesto.

Complicação	Aumento de risco na SM
Doenças cardiovasculares	2 vezes
Mortalidade cardiovascular	2,5 vezes
Mortalidade geral	1,5 vez
Diabetes tipo 2	4 vezes

Outras patologias associadas à SM são síndrome dos ovários micropolicísticos, doença gordurosa do fígado, hiperuricemia e apneia do sono. Uma das grandes utilidades do diagnóstico da SM parece ser a capacidade de alertar o médico a buscar ativamente e tratar as demais anormalidades da síndrome em pacientes que são avaliados em razão de um dos seus componentes.

5. Tratamento

O tratamento deve envolver estratégias para redução do peso (restrição calórica moderada, aumento da atividade física, psicoterapia e, eventualmente, farmacoterapia). A perda de peso de 5 a 10% costuma provocar grande melhora nas manifestações clínicas e laboratoriais da resistência insulínica.

Além disso, deve-se avaliar o risco individual de diabetes e de doenças cardiovasculares e intervir sobre cada uma das anormalidades presentes (hipertensão, dislipidemia etc.) para prevenção de complicações. O manejo dos componentes não é diferente do realizado em indivíduos sem SM.

54

Obesidade

1. Introdução

A obesidade foi definida como doença pela Organização Mundial da Saúde em 1998, sendo caracterizada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corpórea, até um nível em que a saúde seja comprometida. Acarreta risco aumentado de várias doenças: *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, cirrose hepática, neoplasias, osteoartrose, dentre outras.

A prevalência de obesidade tem aumentado exponencialmente em todo o mundo nas últimas décadas, tanto entre adultos como entre crianças.

2. Diagnóstico

Existem vários métodos para avaliar a quantidade de gordura corporal, entretanto muitos são caros e/ou invasivos, razão pela qual o método mais utilizado para o diagnóstico da obesidade é o Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela fórmula: IMC = peso (em kg)/quadrado da altura (em metros).

IMCs	Diagnósticos	Riscos de doença
<18,5	Baixo peso	Aumentado
18,5 a 24,9	Normal	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso	Pouco aumentado
30 a 34,9	Obesidade grau I	Aumentado
35 a 39,9	Obesidade grau II	Muito aumentado
40 ou mais	Obesidade grau III	Excessivamente aumentado

Os valores de corte desse índice apresentado não são adequados para crianças.

O diagnóstico da obesidade pode ser feito com base na localização da gordura corporal. A medida da circunferência da cintura define a obesidade central (visceral) e está relacionada a risco de doença cardiométrabólica. Na população sul-americana, são consideradas normais as medidas inferiores a 90cm para homens e 80cm para mulheres (de acordo com *International Diabetes Federation*). Recentemente, tem-se adotado a relação da medição cintura/estatura, por se mostrar um melhor preditor que o IMC em relação ao risco de mortalidade e anos de vida perdidos. O corte para essa relação é de 0,5, portanto valores acima disso apresentam elevação no risco.

3. Etiologia

A maioria dos casos de obesidade é multifatorial e se deve à interação complexa de fatores genéticos e ambientais.

Vários genes podem influenciar o gasto energético, o apetite e a facilidade/tendência a ganhar peso, entre eles os genes da leptina, do receptor da leptina, do receptor da melanocortina-4 (MC4R, causa mais comum de obesidade monogênica em humanos), do PPAR-gama, dentre vários outros.

Os fatores ambientais, como o baixo nível de atividade física no trabalho e de lazer, associado à ingestão de alimentos industrializados ricos em carboidratos simples e em gorduras saturadas, típicos do padrão de vida ocidental, também são extremamente importantes na gênese da obesidade.

Algumas doenças genéticas (Down, X frágil, Prader-Willi) e endocrinopatias (doença de Cushing, deficiência de GH) também podem estar associadas à obesidade. Diversos medicamentos provocam ganho de peso: tricíclicos, litio, antipsicóticos, valproato, ciproptadina e betabloqueadores. Cessação do tabagismo e alguns transtornos alimentares (compulsão alimentar) também se associam ao ganho de peso.

4. Complicações

O risco de complicações é tanto maior quanto maior o IMC. As principais são:

A - Metabólicas

O excesso de gordura corporal, principalmente o que se deposita na região visceral, está associado ao aparecimento de síndrome metabólica, um conjunto de fatores que tendem a surgir juntos, apresentam relação com a resistência a insulina e aumentam o risco de DM2 e de doença cardiovascular aterosclerótica.

O DM2 é mais comum entre obesos, com risco 8 vezes maior para mulheres com sobrepeso, e 39 vezes maior para IMC >35.

A dislipidemia própria da obesidade/resistência a insulina (hipertrigliceridemia/colesterol HDL baixo/aumento das partículas pequenas e densas de colesterol LDL) associa-se à aceleração da aterosclerose. Por esses e outros fatores, obesos têm um risco 3 vezes maior de doença cardiovascular.

B - Cardiovasculares

A hipertensão arterial é 2 vezes mais comum entre obesos do que entre pessoas com IMC normal, assim como a insuficiência cardíaca também é mais comum.

C - Respiratórias

Hipoventilação e tendência a hipercapnia/hipoxia decorrem do efeito restritivo exercido pelo acúmulo de gordura sobre a caixa torácica. A apneia obstrutiva do sono, caracterizada por dificuldade ventilatória durante o sono por obstrução das vias aéreas altas, é mais frequente entre obesos e se associa a risco elevado de hipertensão, arritmias ventriculares e morte súbita.

D - Hepáticas

O acúmulo de gordura no fígado pode cursar com hepatomegalia, esteatose, esteato-hepatite não alcoólica, fibrose e cirrose hepáticas. O risco é maior entre obesos com DM2. Há melhora do quadro com a perda de peso e o uso de tiazolidinedionas ou metformina. O uso de vitamina E para controle da esteatose não foi comprovado.

Colecistopatia litiasica é 3 vezes mais comum entre obesos.

E - Neoplásicas

Mulheres obesas têm risco aumentado de cânceres de mama, endométrio, ovário, rins, vesícula biliar e cólon. Homens obesos têm maior prevalência de cânceres de cólon, rins e próstata. Observa-se ainda aumento significativo do risco de câncer de pâncreas, fígado, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo associado à obesidade.

F - Osteoarticulares

Osteoartrose de quadris e joelhos são complicações frequentes da obesidade, especialmente entre idosos.

G - Circulatórias

Varizes dos membros inferiores e insuficiência venosa periférica são mais comuns entre obesos, principalmente em mulheres com acúmulo de gordura nos quadris e nas nádegas (padrão ginecoide).

H - Psiquiátricas

Depressão, ansiedade, distúrbios alimentares e transtornos de ajuste social são mais frequentes entre obesos.

I - Mortalidade

Quanto maior o IMC, maior é a mortalidade. Estudo recente na Inglaterra demonstrou 30% de aumento na mortalidade para cada 5 pontos a mais no IMC a partir de 25, correspondendo à redução na expectativa de vida de 2 a 4 anos para IMC entre 30 e 39, e de 8 a 10 anos para IMC >40. Um indivíduo com 25 anos e obesidade grau III pode ter uma redução ainda maior, de cerca de 12 anos, na expectativa de vida.

5. Tratamento

O tratamento da obesidade sempre deve incluir recomendações de mudanças dos hábitos de vida. Devem-se definir metas realistas com o paciente, considerando-se razoáveis perdas de 5 a 10% do peso inicial em um período de 6 meses (em torno de 2 a 3kg/mês). Para isso, recomendam-se restrição calórica moderada (redução de 500 a 1.000Kcal/d), atividade física moderada (de 30 a 60 minutos na maior parte dos dias da semana) e psicoterapia para mudança de hábitos. Dietas altamente restritivas ou com restrição maior de algum componente (exemplo: dietas pobres em gordura ou com restrição de carboidratos) têm o mesmo efeito em longo prazo que dietas menos restritivas e mais nutricionalmente balanceadas. Na falha do tratamento clínico por 2 anos, a cirurgia metabólica pode ser indicada.

6. Farmacoterapia

O uso de medicamentos auxiliares para perda de peso está indicado em obesos ($IMC > 30\text{kg}/\text{m}^2$) sem resposta à intervenção não farmacológica ou naqueles com sobrepeso (IMC maior ou igual a 25 ou $27\text{kg}/\text{m}^2$) e alguma comorbidade relacionada. A farmacoterapia não deve jamais ser utilizada isoladamente, mas como estratégia complementar às mudanças de hábitos de vida. Geralmente, há alguma recuperação de peso após a suspensão da droga, por isso a mudança de hábitos é fundamental. Devem-se preferir drogas seguras, com evidência comprovada de eficácia na perda de peso, e utilizá-las por tempo definido, sempre com acompanhamento médico.

Em 2011, a Anvisa publicou a RDC nº 52, que proibiu o comércio e o uso dos anorexígenos anfepramona, fentermina, proporex e mazindol e restringiu a prescrição da sibutramina. Desta forma, as drogas aprovadas para tratamento da obesidade, no Brasil, são apenas 3: sibutramina, orlistate e liraglutida. No início de 2014, entretanto, foi aprovado um decreto legislativo pela Câmara dos Deputados que susta a resolução da Anvisa. O decreto aguarda a análise do Senado.

A - Sacietógenos: sibutramina

Aumenta a saciedade, causando perda média de 6 a 10kg em 1 ano. A sibutramina é recomendada para pacientes com IMC maior ou igual a $30\text{kg}/\text{m}^2$. Pode produzir taquicardia, hipertensão arterial, boca seca e obstipação, mas em menor grau do que os anorexígenos. É um fármaco seguro para uso por tempo prolongado (até 2 a 3 anos), na ausência de contra-indicações, e ajuda a prevenir a recuperação de peso após uma dieta hipocalórica. Entretanto, é contra-indicada para coronariopatas e hipertensos mal controlados. Atenção especial deve ser dada à prescrição de sibutramina a pacientes com transtornos alimentares e/ou transtornos de ansiedade.

O estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*) incluiu pacientes com 55 anos ou mais, IMC entre 27 e $45\text{kg}/\text{m}^2$, com pelo menos 1 fator de risco cardiovascular, muitos já com doença cardiovascular manifestada. Nele, houve aumento dos desfechos cardiovasculares não fatais no grupo sibutramina *versus* placebo, porém sem diferença na mortalidade cardiovascular ou geral. Em diabéticos com mais de 55 anos e coronariopatas, a sibutramina aumentou o risco de infarto do miocárdio em 18%. Com relação aos pacientes diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular manifestada não há obrigatoriedade de contra-indicar sibutramina no tratamento da obesidade.

B - Inibidores da lipase intestinal: orlistate

Reduz a absorção dos triglicírides da dieta em 30%, levando a uma perda de 10% do peso em 1 ano. Como efeitos colaterais, podem surgir flatulência, diarreia, esteatorreia e urgência fecal, maiores quando o paciente ingere maior quantidade de gordura. Inibe a absorção de vitaminas lipossolúveis, por isso é recomendável a sua suplementação com uso prolongado (>6 meses). Está contra-indicado para pacientes com má absorção intestinal ou doenças intestinais ativas, mas não tem efeitos no sistema nervoso central.

7. Outras drogas

A - Inibidores da recaptação de serotonina: fluoxetina e sertralina

São úteis a obesos com depressão, ansiedade, bulimia ou transtorno de compulsão alimentar, mas a perda de peso, se ocorre, é modesta, e diminui após alguns meses de uso. Pode haver maior perda de peso com o uso de doses maiores (40 a 80mg de fluoxetina, 100 a 150mg de sertralina), porém deve-se observar a tolerância do paciente.

B - Bupropiona

É um inibidor da recaptação de dopamina e noradrenalina aprovado para o tratamento da depressão e para cessação do tabagismo, que também parece ter efeito anorexígeno discreto quando usado em doses maiores (400mg/d). A associação a naltrexona, um inibidor dos receptores opioides, potencializa o efeito anorexígeno da bupropiona, e uso conjunto das 2 drogas vem sendo feito nos Estados Unidos com resultados satisfatórios.

É contra-indicada a epilepticos.

C - Topiramato

É um anticonvulsivante que leva a perda de peso por efeito anorexiante em altas doses (200mg/d), que não parece ter perda de eficácia com o uso prolongado. Contudo, produz efeitos adversos com frequência (parestesias, sedação, perda de atenção), além de aumentar a excreção urinária de cálcio, podendo predispor à litíase renal em pacientes com fatores de risco, o que dificulta seu uso.

D - Análogos de GLP-1

A exenatida e, principalmente, a liraglutida associam-se a redução do apetite e perda de peso (6kg em 5 meses com a liraglutida). São drogas injetáveis (via subcutânea), e a liraglutida já foi aprovada no Brasil para o tratamento de obesos não diabéticos na dose de 1,8mg/d. Na Europa, já foi aprovada a dose de 3mg/d para o tratamento da obesidade. Seu principal efeito colateral é a náusea, que por vezes inviabiliza seu uso. Tem sido interrogado na literatura um possível aumento no risco de pancreatite e neoplasia de pâncreas pelo uso das terapias baseadas em incretinas.

8. Cirurgia bariátrica

Indicações para tratamento cirúrgico (Resolução CFM nº 1.942/2010)

- Pacientes com IMC $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$;
- Paciente com IMC entre 35 e $39,9\text{kg}/\text{m}^2$ com comorbidades agravadas pela obesidade e que melhoraram com a perda de peso: DM2, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, coronariopatia, osteoartrites etc.;
- Tratamento clínico insatisfatório supervisionado por, pelo menos, 2 anos;
- Idade >18 anos. Jovens entre 16 e 18 anos podem eventualmente ser operados, mas exigem um pediatra na equipe e a confirmação da consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos; a cirurgia antes dos 18 anos é considerada experimental, e o risco-benefício deve ser muito bem analisado;
- Ausência de uso de drogas ilícitas ou álcool;
- Ausência de quadros psicóticos ou demenciais graves ou moderados;
- Compreensão, por parte do paciente e dos familiares, dos riscos e das mudanças de hábitos inerentes à cirurgia e da necessidade de acompanhamento pós-operatório com a equipe multidisciplinar, em longo prazo;
- Risco cirúrgico aceitável;
- Presença de equipe capacitada para os cuidados pré e transoperatórios e o seguimento pós-operatório: cirurgião treinado, endocrinologista, nutrólogo/nutricionista, psiquiatra ou psicólogo.

Um novo texto publicado pelo Conselho Federal de Medicina em janeiro de 2016 amplia para 21 itens a lista de comorbidades que indicam cirurgia com IMC $>35\text{kg}/\text{m}^2$: diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, insuficiência coronariana, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale* e síndrome da hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço nas mulheres, infertilidade, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral), estigmatização social e depressão.

A técnica mais utilizada é a gastroplastia com bypass gastrojejunal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella), que combina a restrição de volume gástrico com uma leve disabsorção (técnica mista: restritiva + disabsortiva). Produz uma perda média de 35 a 50% do peso corpóreo ao longo de 1 a 2 anos, com grande impacto benéfico sobre as patologias associadas (inclusive remissão do DM2 em 70%). Define-se “sucesso cirúrgico” como a perda de, pelo menos, 50% do excesso de peso dentro de 1 ano. Entretanto, de 5 a 10% dos pacientes não perdem peso inicialmente, e outros 10 a 20% acabam recuperando boa parte do peso após 5 a 10 anos. Deve-se garantir reposição de complexo vitamínico-mineral e de vitamina B12, bem como monitorização dos níveis séricos de ferro, cálcio e vitamina D.

Uma técnica que vem ganhando popularidade é o “sleeve” gástrico, com ressecção da grande curvatura gástrica (técnica puramente restritiva), com mesma eficácia de perda de peso e tecnicamente mais simples.

As técnicas com maior componente disabsortivo, como a cirurgia de Scopinaro e o switch duodenal, podem provocar maior perda de peso, mas também produzem maiores complicações (deficiências nutricionais), por isso são reservadas a pacientes com obesidade extremamente grave (exemplo: IMC $>50\text{kg}/\text{m}^2$).

As complicações cirúrgicas são observadas em pelo menos 10% dos indivíduos operados. As mais comuns são expostas na Tabela a seguir. A mortalidade perioperatória é, atualmente, <1% (principalmente por embolia pulmonar e sepse).

Complicações mais comuns

- Dumping (náuseas, mal-estar e sudorese após ingestão de alimentos hipertônicos ou ricos em açúcar);
- Hérnia incisional;
- Colecistopatia litiásica;
- Estenose das anastomoses;
- Úlceras na anastomose gástrica;
- Anemia por má absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12;
- Osteoporose por má absorção de cálcio e vitamina D;
- Má absorção de vitaminas lipossolúveis.

São contraindicações à cirurgia: abuso de álcool ou drogas, úlcera péptica ativa, doenças psiquiátricas severas (psicose, depressão grave), falta de compreensão sobre os cuidados necessários no pós-operatório, risco cirúrgico extremamente alto e impossibilidade de seguimento pós-operatório.

O acompanhamento clínico após a cirurgia bariátrica e a reposição de cálcio, ferro, B12, tiamina e folato devem ser recomendados de rotina.

55

Hipotireoidismo

1. Introdução

O hipotireoidismo é uma síndrome decorrente da ação deficiente dos hormônios tireoidianos que pode ser causada pela deficiência na síntese (mais comum) ou pela resistência à ação desses hormônios.

A - Epidemiologia

A maioria dos casos de hipotireoidismo é do tipo primário (causado por doenças da glândula tireoide, com diminuição da produção de hormônios). Causas centrais, por doença hipotalâmica ou hipofisária, correspondem a cerca de 1% dos casos apenas. As causas de hipotireoidismo são citadas na Tabela a seguir:

Primário
- Tireoidite de Hashimoto;
- Pós-tireoidectomia por bocio/câncer;
- Ablação com iodo radioativo;
- Irradiação externa;
- Tireoidite pós-parto;
- Tireoidites subagudas;
- Deficiência de iodo;
- Tireoidite de Riedel;
- Defeitos de síntese hormonal;
- Ectopia ou agenesia tireoidiana;
- Hipotireoidismo neonatal transitório por anticorpos maternos;
- Excesso de iodo;
- Drogas antitireoidianas;
- Outras drogas: lítio, amiodarona, interferona etc.;
- Outras doenças que podem acometer a tireoide: sarcoidose, amiloidose, tumores etc.
Secundário
- Adenoma hipofisário;
- Hipofisection por tumor;
- Irradiação craniana;
- Doenças infecciosas, granulomatosas ou infiltrativas da hipófise;

Secundário
- Trauma craniano;
- Síndrome de Sheehan;
- Deficiência congênita de TSH (rara);
- Pan-hipopituitarismo idiopático.
Terciário
- Disfunção hipotalâmica;
- Cirurgia ou irradiação.

O hipotireoidismo é extremamente comum e atinge aproximadamente 2% das mulheres adultas, sendo que 7,5% delas têm hipotireoidismo subclínico. Já na população masculina, a prevalência é de 1% para hipotireoidismo clínico e de 3% para subclínico. É 10 vezes mais comum entre mulheres e ocorre com mais frequência em idosos.

a) Tireoidite de Hashimoto

Trata-se de uma tireoidite crônica autoimune, com destruição citotóxica das células foliculares tireoidianas. É a causa mais comum de hipotireoidismo primário (95% dos casos, em países industrializados), sendo mais frequente no sexo feminino, após os 30 a 40 anos, e pode estar associada a outras doenças autoimunes. Geralmente, cursa com bocio leve a moderado, de consistência firme, e títulos aumentados de autoanticorpos contra a tireoide (o mais comum é o anti-TPO).

b) Deficiência de iodo

O hipotireoidismo é considerado endêmico em países pobres onde não há um programa de iodação obrigatória do sal de cozinha (como na África subsaariana, no Sudeste Asiático e no Leste Europeu). Pode cursar com bocio de grande volume e retardamento mental (cretinismo) na criança, quando acometida no útero da gestante. No Brasil, não há deficiência clínica de iodo.

B - Quadro clínico

As manifestações clínicas atingem praticamente todos os sistemas.

	Sinais e sintomas
Hipotireoidismo em adultos	<ul style="list-style-type: none"> - Fadiga, sonolência, perda de memória, depressão, fala lenta e arrastada, rouquidão; - Intolerância a frio, hipotermia, pele seca e descamativa; - Macroglossia, fácie edemaciada, edema periférico (mixedema), discreto aumento de peso; - Mialgias, obstipação intestinal; - Bradicardia, hipertensão arterial sistêmica; - Irregularidade menstrual, infertilidade.
Hipotireoidismo congênito	<ul style="list-style-type: none"> - Retardo mental (cretinismo se não tratado pronta e adequadamente); - Icterícia prolongada, hérnia umbilical, hipotonía, choro rouco; - Atraso de desenvolvimento ponderoestatural – atraso da idade óssea.
Hipotireoidismo em idosos	<ul style="list-style-type: none"> - Costuma ter menos sintomas do que em adultos; - Pode ser causa de demência reversível; - Pode causar surdez.
Coma mixedematoso	<ul style="list-style-type: none"> - É mais frequente entre idosas, com mortalidade >50%; - Diagnóstico clínico: alteração do estado mental, hipotermia e fator precipitante (infecções, acidente vascular cerebral, trauma, infarto do miocárdio, exposição ao frio e sedativos); - Hiponatremia, hipoglicemia, bradicardia, hipotensão refratária ou choque e hipoventilação.

C - Diagnóstico

O teste mais importante é a dosagem do TSH, devendo ser o primeiro a ser solicitado. O TSH está elevado no hipotireoidismo primário. Consideram-se normais, em adultos, valores de TSH até 4,5mUI/L, mas em idosos os valores de referência podem ser mais altos (até 6 ou 7,5mUI/L). No hipotireoidismo central, o TSH pode estar baixo, normal ou até mesmo elevado (moléculas sem atividade biológica), enquanto o T4 livre está reduzido.

O T4 livre é preferível à dosagem de T4 total, pois este último sofre interferência dos níveis de TBG e albumina. O T4 livre está diminuído no hipotireoidismo clínico. T3 só cai em casos muito severos.

Alterações discretas nos níveis de quaisquer dos exames tireoidianos devem ser confirmadas com a repetição do exame, antes de ser iniciada qualquer terapêutica. O TSH apresenta, fisiologicamente, oscilação no seu nível sérico.

O achado de anticorpos antitireoidianos elevados (antitireoperoxidase – anti-TPO – e/ou antitireoglobulina – anti-Tg) estabelece o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto em pacientes com hipotireoidismo primário. A ultrassonografia será útil quando houver anormalidades estruturais da tireoide (bócio, nodulações) ou a etiologia do hipotireoidismo for duvidosa. Não deve ser solicitado de rotina quando a palpação da glândula for normal e não houver dúvida da origem autoimune da tireoidite. A doença de Hashimoto cursa, caracteristicamente, com hipoecogenicidade da glândula, podendo haver bócio (leve a moderado) ou mesmo atrofia tireoidiana (10%).

Outras alterações laboratoriais que podem ser encontradas no hipotireoidismo são hipercolesterolemia, anemia (em geral, normocrônica normocítica), aumento de CK total e hiperprolactinemia. Também é possível observar derrame pleural ou pericárdico e baixa voltagem do complexo QRS ao eletrocardiograma em casos graves.

D - Tratamento

A medicação de escolha para o tratamento do hipotireoidismo é a levotiroxina sódica (LT4). A dose média gira em torno de 1,6 a 1,8 μ g/kg de peso ideal/d em adultos. Deve-se iniciar com doses mais baixas em idosos (>60 anos) ou cardiopatas: 12,5 a 25 μ g/d, com aumentos graduais a cada 4 a 8 semanas. A droga deve ser tomada pela manhã, em jejum, quando sua absorção é menos errática, em torno de 80% da dose ingerida.

A monitorização é feita com a dosagem de TSH, que deve ser realizada de 6 a 8 semanas após qualquer alteração na dose da levotiroxina. O objetivo é manter o TSH dentro da faixa normal (0,4 a 4mUI/L, ou, segundo alguns autores, 0,5 a 2mUI/L). No hipotireoidismo central, o TSH não deve ser usado como parâmetro de tratamento; nesses casos, deve-se manter o T4 livre no limite superior do normal.

O início da reposição com levotiroxina aumenta agudamente o *clearance* de cortisol e pode desencadear ou agravar a insuficiência adrenal. Na suspeita dessa insuficiência, deve-se investigar e tratar antes do tratamento do hipotireoidismo.

O coma mixedematoso deve ser tratado na unidade de terapia intensiva, com levotiroxina em altas doses (preferencialmente intravenosa), glicocorticoide empírico (antes da administração de levotiroxina), aquecimento e tratamento do fator precipitante (Tabela a seguir).

Tratamento do coma mixedematoso	
Hipotermia	Aquecimento com cobertores
Hipoventilação	Ventilação mecânica
Hiponatremia	Salina hipertônica para manutenção de Na ⁺ >120mEq/L
Hipoglicemias	- Repor glicose intravenosa; - Considerar Addison – hidrocortisona 100mg IV 8/8h.
Hipotensão	Fluidos/vasopressores
Terapia hormonal	- LT4 IV: 200 a 400 μ g inicial, e depois, 100 μ g/d; - Considerar associação de T3 10 μ g, 8/8h (até o paciente ficar consciente).

2. Hipotireoidismo subclínico

É caracterizado por níveis discretamente aumentados de TSH (em geral, até 10mUI/L) em vigência de T4 livre (e T3) normal(is). Sua prevalência é estimada em 5% da população geral (mais comum em idosas). Associa-se a aumento do risco de morte cardiovascular em pacientes de 60 a 79 anos com TSH acima de 7mUI/L. A evolução para hipotireoidismo franco é 2 vezes mais comum em pacientes com títulos séricos elevados de anti-TPO.

Diante de um paciente com TSH discretamente elevado, a 1^a conduta deve ser sempre uma nova dosagem de TSH, T4 livre (e, possivelmente, anti-TPO) em 2 a 3 meses. Em 50% dos casos, a 2^a dosagem resulta normal, dispensando investigação adicional e tratamento.

Em pacientes que persistem com TSH alterado, as indicações de tratamento são controversas, devido à escassez de evidências de benefício com o tratamento.

Indicado o tratamento, devem-se usar doses baixas de T4 (25 a 75 μ g/d).

Tratar
- TSH persistentemente >10mUI/L;
- Gravidez com TSH >10mUI/L, ou com TSH >2,5mUI/L e T4 livre baixo;
- Gravidez com TSH entre 2,5 e 10mUI/L com T4 livre normal e com anti-TPO positivo.
Considerar tratamento
- Pacientes jovens (<65 anos) com risco cardiovascular aumentado (doença cardiovascular prévia, diabetes, outros fatores de risco) e TSH entre 4,5 e 10mUI/L, especialmente se ≥7mUI/L;
- TSH persistentemente elevado e/ou aumentando com o tempo;
- Pacientes <60 anos com sintomas sugestivos de hipotireoidismo (fadiga, depressão etc.): tratar por um período curto de tempo; se houver melhora clínica, manter a medicação; caso contrário, pode retirá-la;
- Presença de anticorpos antitireoidianos e/ou achados ultrassonográficos sugestivos de tireoidite autoimune;
- Gravidez com TSH entre 2,5 e 10mUI/L com T4 livre normal e anti-TPO negativo.
Observar
- Pacientes idosos (>65 anos) com TSH entre 4,5 e 10mUI/L;
- Pacientes jovens com TSH entre 4,5 e 10mUI/L que sejam assintomáticos, com anti-TPO negativo, sem risco cardiovascular aumentado e sem desejo de engravidar.

56

Hipertireoidismo

1. Introdução

- **Tireotoxicose:** síndrome clínica decorrente do excesso de hormônios tireoidianos de qualquer etiologia;
- **Hipertireoidismo:** tireotoxicose atribuída ao excesso de produção de hormônios pela tireoide (hiperfunção da glândula tireoidiana).

2. Quadro clínico da tireotoxicose

As manifestações da tireotoxicose ocorrem por 2 mecanismos principais:

- **Aumento do metabolismo basal:** perda de peso, intolerância ao calor, sudorese profusa, aumento do apetite, fadiga e fraqueza muscular;
- **Hiperatividade simpática:** taquicardia, palpitações, vasodilatação (redução da pressão arterial diastólica e aumento da pressão de pulso), diarreia, insônia, irritabilidade, psicose e alucinações.

Uma queixa precoce é a acentuada intolerância ao exercício. A pele quente e com sudorese constante é muito característica. Pode haver onicólise (desprendimento de unhas). Alguns pacientes apresentam-se com alterações graves do estado mental (psicose, alucinações), e mulheres podem apresentar oligomenorreia e infertilidade. Tireotoxicose crônica sem tratamento predispõe a osteoporose.

Sinais e sintomas	%
Nervosismo	59 a 99
Sudorese	65 a 90
Hipersensibilidade ao calor	73 a 89
Palpitações	75 a 89
Fadiga	80 a 88
Perda de peso	52 a 85
Queixas cardíacas	82
Dispneia	75 a 81
Fraqueza	70
Aumento de apetite	32 a 65

Sinais e sintomas	%
Edema de membros inferiores	35
Hiperdefecação sem alterações de características das fezes	33
Diarreia	8 a 23
Ganho de peso	2
Taquicardia (FC >90bpm)	68 a 100
Bócio	87 a 100
Alterações cutâneas	97
Tremores	66 a 97
Sopro tireóideo	77
Sinais oculares	71
Fibrilação atrial	10 a 19
Esplenomegalia	10
Ginecomastia	10
Eritema palmar	8
Anorexia	9
Constipação	4

Idosos apresentam quadros mais discretos, com predominância de depressão, astenia, fraqueza muscular, anorexia e emagrecimento, sem sinais adrenérgicos – o chamado “hipertireoidismo apático”. A tireotoxicose, em idosos, aumenta em 2 vezes o risco de fibrilação atrial.

- **Crise tireotóxica (tempestade tireotóxica):**

Condição rara e de mau prognóstico. O diagnóstico é clínico e baseia-se nos sinais e sintomas de tireotoxicose exacerbada como hipertermia, taquicardia, insuficiência cardíaca, alterações neurológicas (agitação, psicose, convulsões, coma) e disfunção gastrintestinal (diarreia, náuseas, vômitos, icterícia), na presença de fator desencadeante (infecções, trauma, iodo, cirurgias, estresse ou somente má adesão ao tratamento do hipertireoidismo). Escalas semiquantitativas e escores relacionados podem ajudar (critérios de Burch e Wartofsky). Não há anormalidades laboratoriais específicas, e T4 e T3 livres estão aumentados e devem ser dosados. T3 total pode não estar elevado devido à redução da conversão periférica de T4 em T3. Eletrólitos, ureia, glicemia, função hepática e cortisol plasmático devem ser monitorizados.

O tratamento deve ser instituído imediatamente, antes mesmo da confirmação laboratorial. A droga antitireoídiana de escolha nestes casos é o propiltiouracila em altas doses, que age mais rápido que o metimazol. Também é importante instituir precocemente o bloqueio beta-adrenérgico e medidas de suporte à vida.

Critérios diagnósticos da crise tireotóxica (Burch e Wartofsky)

Disfunção termorregulatória	
Temperaturas (°C)	Pontos
37 a 37,7	5
37,8 a 38,1	10
38,2 a 38,5	15
38,6 a 38,8	20
38,9 a 39,2	25
>39,3	30
Disfunção cardiovascular	
Taquicardia	Pontos
100 a 109	5
110 a 119	10
120 a 129	15
130 a 139	20
>140	25
Efeitos no sistema nervoso central	
	Pontos
Ausentes	0
Leves (agitação)	10
Moderados (delirium, psicose, letargia)	20
Graves (convulsão, coma)	30

Insuficiência cardíaca congestiva	Pontos
Ausente	0
Leve (edema dos membros inferiores)	5
Moderada (estertores em bases)	10
Grave (edema agudo pulmonar)	15
Disfunção gastrintestinal/hepática	Pontos
Ausente	0
Moderada (dor abdominal, diarreia, vômitos)	10
Grave (icterícia)	20
Fibrilação atrial	Pontos
Ausente	0
Presente	10
Fatores precipitantes	Pontos
Negativo	0
Positivo	10

Observação: escore superior a 45 pontos indica tempestade tireotóxica; escore entre 25 e 44 pontos indica que a crise é iminente; e escore inferior a 25 pontos indica que a crise é improvável.

3. Etiologia

As etiologias da tireotoxicose podem ser classificadas em:

- **Tireotoxicose com hipertireoidismo:** em que há hiperfunção da glândula tireoide. Caracteristicamente, os pacientes apresentam captação elevada de iodo radioativo à cintilografia;
- **Tireotoxicose sem hipertireoidismo:** há excesso de hormônios tireoidianos, mas não se observa hiperfunção da tireoide. A captação de iodo radioativo é muito baixa ou nula.

As principais causas de tireotoxicose são apresentadas na Tabela a seguir:

Tireotoxicose com hipertireoidismo	
- Doença de Graves;	
- Bócio multinodular tóxico;	
- Doença de Plummer (bócio uninodular tóxico);	
- Hipertireoidismo familiar não autoimune;	
- Fenômeno de Jod-Basedow (hipertireoidismo iodo-induzido);	
- Hipertireoidismo transitório neonatal (TRAb materno);	
- Excesso de HCG (doença trofoblástica e tumores germinativos);	
- Hipertireoidismo central (adenoma hipofisário secretor de TSH);	
- Resistência parcial aos hormônios tireoidianos;	
- Tireotoxicose induzida por amiodarona tipo I.	
Tireotoxicose sem hipertireoidismo	
- Tireoidite subaguda;	
- Tireoidite pós-parto;	
- Tireoidite indolor (silenciosa);	
- Tireotoxicose factícia;	
- <i>Struma ovarii</i> (tumor de ovário constituído por tecido tireoidiano);	
- Metástases de carcinoma folicular de tireoide;	
- Tireotoxicose induzida por amiodarona tipo II.	

A - Tireotoxicose com hipertireoidismo

a) Doença de Graves

É a causa mais comum de hipertireoidismo (cerca de 80% dos casos). Trata-se de uma doença autoimune provocada pela presença de anticorpo (TSI – *Thyroid-Stimulating Immunoglobulin*) contra o receptor de TSH (TRAb), mimetizando seu efeito, com ação estimulante da glândula. É mais comum entre mulheres jovens, cursa com bócio difuso (pode haver sopro local) e pode envolver outros órgãos, como olhos (oftalmopatia de Graves) e tecido celular

subcutâneo (dermopatia de Graves, placas violáceas nas pernas). A oftalmopatia com exoftalmo (sinal típico: *lidlag*) e sinais inflamatórios (edema e hiperemia das pálpebras e/ou conjuntivas) é exclusiva da doença de Graves (outras tireotoxicoses provocam apenas retração palpebral), pode provocar cegueira e é mais frequente e mais grave em tabagistas. Existem outros sintomas, como mixedema pré-tibial e baqueteamento e osteoartropatia dos dedos das mãos e dos pés. A doença de Graves pode estar associada a outras doenças autoimunes, como *diabetes mellitus* tipo 1, doença de Addison, vitiligo etc.

b) Bócio multinodular tóxico

Trata-se de uma etiologia importante de hipertireoidismo em faixas etárias mais avançadas (>50 anos), geralmente como resultado da longa evolução de um bócio multinodular atóxico, no qual 1 ou mais nódulos se tornam autônomos (hiperfuncionantes). A exposição a grandes quantidades de iodo (como no uso de amiodarona ou na administração de contrastes radiológicos iodados) pode precipitar tireotoxicose em um paciente com bócio multinodular até então eutireóideo (atóxico).

c) Bócio uninodular tóxico (doença de Plummer)

Trata-se de um adenoma folicular com secreção autônoma dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), decorrente da presença de mutações ativadoras do receptor do TSH. O nódulo quase sempre tem mais de 3cm de diâmetro.

B - Tireotoxicose sem hipertireoidismo

Caracteristicamente, não há bócio. A tireotoxicose factícia é provocada pela ingestão accidental ou intencional de T3, T4 ou derivados. Deve-se suspeitar dela em mulheres com transtorno psiquiátrico ou em uso de "fórmulas" para emagrecer contendo T3.

As tireotoxicoses transitórias podem ser provocadas por processos inflamatórios, com liberação de hormônios na circulação por dano ao parênquima tireoidiano (exemplo: tireoidites). Geralmente são autolimitadas, mas podem evoluir com hipotireoidismo permanente.

Struma ovarii (presença de tecido tireoidiano em teratoma de ovário) e metástases de tumores de tireoide são causas raras de tireotoxicose.

4. Diagnóstico

A confirmação da tireotoxicose é feita com a dosagem de TSH diminuído (exceto no hipertireoidismo secundário) e T4 livre elevado. Eventualmente, o T4 pode estar normal e apenas o T3 estar elevado (T3-toxicose, mais comum na doença de Graves e em áreas deficientes de iodo, ou na tireotoxicose factícia com ingestão intencional de T3). Pode haver hipercalcíria, hipercalcemia e hiperbilirrubinemia (casos graves).

O diagnóstico clínico da doença de Graves pode ser realizado em mulheres jovens com bócio difuso associado a exoftalmia e/ou dermopatia e é confirmado pela presença do TRAb (positivo em 70 a 100% dos casos).

A captação de iodo radioativo reflete a função tireoidiana e estará aumentada nas causas com hipertireoidismo (Graves, bócio multinodular, Plummer) e suprimida ou ausente nas demais (factícia, tireoidites, tecido tireoidiano ectópico). A doença de Graves tem hipercaptação difusa, o bócio multinodular cursa com hipercaptação heterogênea numa tireoide volumosa, e o adenoma tóxico apresenta captação aumentada focal (correspondendo ao nódulo hiperfuncionante), com o restante da glândula não captante. A captação não é necessária para confirmar diagnóstico de doença de Graves na presença de hipertireoidismo, bócio difuso e TRAb positivo.

A tireotoxicose factícia cursa com ausência de bócio e, characteristicamente, tireoglobulina sérica diminuída, T3 elevado, TSH baixo ou suprimido e T4 livre normal ou baixo.

5. Tratamento

A - Medicamentos

Os antitireoidianos disponíveis no Brasil são o metimazol (ou tiaramazol) e o propiltiouracila (PTU), que inibem a síntese de hormônios tireoidianos. O metimazol pode ser usado em dose única diária, enquanto o PTU precisa ser dividido em 2 ou 3 doses ao dia. Este também inibe a conversão periférica de T4 em T3 e por isso é preferido em



urgências como a tempestade tireoidiana. A dose inicial é de 10 a 40mg/d de metimazol, ou 200 a 400mg/d de PTU. O metimazol deve ser a droga de escolha em praticamente todos os pacientes, exceto no 1º trimestre de gravidez, na tempestade tireoidiana e naqueles que desenvolvem efeitos adversos ao medicamento. Depois que o paciente retorna ao eutireoidismo, a droga pode ser reduzida até doses de manutenção: 5 a 10mg/d de metimazol (ou 50 a 200mg/d de PTU).

Efeitos adversos incluem hepatotoxicidade (PTU), colestase (metimazol) e agranulocitose (ambos). A agranulocitose é rara (1:1.000 pacientes), mas potencialmente fatal: devem-se orientar os pacientes a interromperem a medicação e colherem leucograma caso apresentem febre alta associada a dores na garganta e/ou úlceras orais, rash, icterícia, fadiga, artralgia e dor abdominal.

A droga deve ser continuada por pelo menos 12 a 24 meses na doença de Graves. Após a suspensão, de 30 a 50% dos pacientes com Graves permanecem eutireóideos em longo prazo ("remissão" da doença). Recidiva ou persistência geralmente é tratada com iodo-131 (I^{131}).

Na gestação, o metimazol é contraindicado no 1º trimestre (com risco de atresia de coanas e aplasia cutis), podendo ser administrado a partir do 2º trimestre. Já o PTU pode ser utilizado em qualquer período da gestação pois não tem efeitos teratogênicos descritos.

B - Iodo radioativo

Proporciona uma irradiação localizada sobre a glândula tireoide, controlando a tireotoxicose dentro de 4 a 8 semanas em 70% dos pacientes com Graves. Constitui a terapia de escolha para o bócio multinodular tóxico, em que se usa uma dose mais alta, obtendo-se redução de aproximadamente 50% do volume do bócio. Também é a 1ª escolha para o tratamento do adenoma tóxico de até 3 a 4cm de diâmetro, no qual tem boa eficácia.

Na doença de Graves, está indicado na tireotoxicose grave, na refratariedade aos antitireoidianos e nos pacientes com recidiva da tireotoxicose após o uso prolongado de antitireoidiano. Alguns autores optam pelo tratamento ablutivo como 1ª escolha mesmo para a doença de Graves, por ser mais simples, rápido e com maiores chances de ser definitivo quando comparado aos antitireoidianos.

O principal efeito adverso é a indução de hipotireoidismo (observada em 60 a 80% dos pacientes com Graves, 1 ano após o I^{131}).

O iodo radioativo está contraindicado na gestação e na lactação, pelo risco de ablação da tireoide fetal.

C - Cirurgia

A tireoidectomia pode ser utilizada em casos refratários e/ou com intolerância aos antitireoidianos ou se há contraindicação ao uso de I^{131} . Possíveis indicações são bócios volumosos com sintomas compressivos, bócios mergulhantes para o mediastino, suspeita de malignidade e adenomas tóxicos >4cm. Os pacientes devem ser preparados com antitireoidianos e betabloqueadores. Efeitos adversos incluem hipotireoidismo (variável), hipoparatireoidismo transitório ou permanente e lesão do nervo laríngeo recorrente (<1%). Avaliações clínica e laboratorial para detectar hipocalcemia devem ser feitas sempre após cirurgia tireoidiana.

57

Tireoidites

1. Introdução

As tireoidites são processos inflamatórios da glândula tireoide que apresentam múltiplas etiologias, sumarizadas na classificação a seguir:

Infecciosas	- Tireoidite aguda (supurativa ou séptica) – raríssima; - Tireoidite subaguda (granulomatosa, ou de células gigantes, ou de DeQuervain).
-------------	---

Autoimunes	- Tireoidite de Hashimoto (linfocítica crônica); - Tireoidite linfocítica indolor (silenciosa ou atípica); - Tireoidite pós-parto (variante da linfocítica indolor); - Doença de Graves.
Etiologias específicas	- Tireoidite actínica (por irradiação); - Tireoidite pós-trauma; - Tireoidite medicamentosa (amiodarona, lítio).
Doenças sistêmicas	Manifestações tireoidianas da amiloidose e da sarcoidose
Etiologia desconhecida	Tireoidite de Riedel (lenhosa ou esclerosante crônica)

2. Tireoidite subaguda (granulomatosa, de DeQuervain ou de células gigantes)

Comumente, surge após uma infecção viral de vias aéreas superiores. A principal queixa é dor severa na região da tireoide, podendo haver disfagia e/ou irradiação para a mandíbula ou os ouvidos, além de sintomas gerais e febre que são comuns nos primeiros 15 dias. Trata-se de uma doença autolimitada, com duração variável de 1 semana até 3 a 6 meses, e pode seguir um curso flutuante (com melhorias e recidivas) em 20%. Acomete principalmente indivíduos entre a 3ª e a 5ª décadas de vida e mulheres (em incidência 5 vezes maior).

Uma significativa parcela dos casos segue uma evolução trifásica: tireotoxicose → hipotireoidismo → retorno ao eutireoidismo (Figura 1). Os sintomas tireotóxicos (taquicardia, tremores) estão presentes em 50 a 60% nas primeiras 3 semanas, devido à liberação de T3/T4 contidos nos folículos tireoidianos lesados pela inflamação (não há hiperfunção da glândula). Com a melhora do quadro, 25% experimentam uma fase de hipotireoidismo transitório (que pode durar de 2 a 6 meses). A grande maioria recupera a função tireoidiana normal, mas pode surgir hipotireoidismo permanente em até 10%.

A cintilografia com I¹³¹ demonstra um aspecto “frio” (hipocaptante) em toda a tireoide e captação de iodo radioativo/24 horas <1% geralmente, caracterizando ausência de hiperfunção tireoidiana. Há elevação da VHS (muitas vezes, acima de 100mm/h), PCR, anemia leve normocítica e normocrômica e contagem leucocitária normal ou levemente aumentada. A combinação de VHS elevada, aumento de T4 e tireoglobulina, com TSH suprimido e baixa captação de iodo radioativo, é praticamente patognomônica.

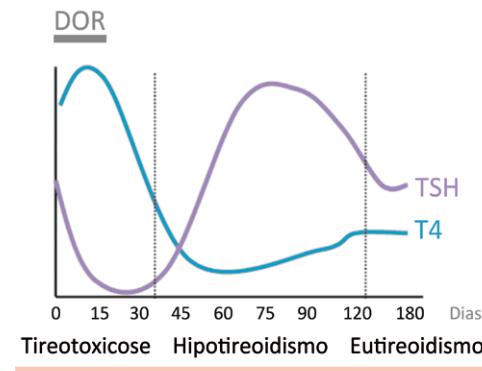


Figura 1 - Evolução trifásica clássica da tireoidite subaguda

- Tratamento

A prescrição inicial é de anti-inflamatórios não esteroides para analgesia; corticoides podem ser utilizados (prednisona 40 a 60mg/d) em caso de dor mais severa ou refratária, com melhora dramática após 24 a 48 horas. Os sintomas de tireotoxicose devem ser controlados apenas com betabloqueadores; antitireoidianos não estão indicados, pois não há aumento da síntese de hormônios tireoidianos (apenas maior liberação de T3/T4). A levotiroxina pode ser usada, por 3 a 6 meses, nos pacientes que evoluem com hipotireoidismo muito sintomático.

3. Tireoidites autoimunes

A - Tireoidite de Hashimoto (linfocítica crônica)

Trata-se, provavelmente, da doença autoimune mais comum na espécie humana. Sua prevalência aumenta com a idade e em áreas com excesso de iodo na alimentação. Ocorre bário difuso, moderado e simétrico; posteriormente, há diminuição do tamanho da glândula e evolução progressiva para o hipotireoidismo.



A maioria daqueles com Hashimoto apresenta títulos séricos elevados de anticorpos tireoidianos: antitireoperoxidase (anti-TPO), presente em 90%, e antitireoglobulina (anti-Tg), em 20 a 50%. Além disso, pode associar-se a outras doenças autoimunes.

A ultrassonografia revela uma glândula hipoecogênica e heterogênea. Pacientes com tireoidite de Hashimoto apresentam risco 70 vezes maior de evolução para linfoma primário de tireoide.

B - Tireoidite linfocítica (indolor, atípica, esporádica, silenciosa)

Trata-se de uma forma subaguda da tireoidite de Hashimoto. Mais frequente no sexo feminino, principalmente entre 30 e 60 anos, pode apresentar uma evolução de 4 fases semelhante à da tireoidite subaguda, mas não há dor cervical ou sinais inflamatórios sistêmicos. Ocorre hipertireoidismo inicial, seguido de eutireoidismo, hipotireoidismo e, por fim, recuperação funcional da glândula. A maioria dos pacientes permanece eutireoidea após a resolução do quadro. Bócio (indolor) e anticorpos elevados estão presentes em 50%, com possibilidade de recorrências.

A captação de iodo radioativo é muito baixa, uma característica valiosa na fase tireotóxica para o diagnóstico diferencial com doença de Graves (em que a captação está aumentada). O tratamento é feito com betabloqueadores na fase tireotóxica e levotiroxina na fase hipotireoidea.

C - Tireoidite pós-parto

É clínica e laboratorialmente idêntica à tireoidite linfocítica indolor, ocorrendo nos primeiros 6 a 12 meses de puerpério (8 a 10% das puérperas). Pode ser prevista pela presença de altos títulos de anticorpos anti-TPO no 1º trimestre da gestação (risco = 80% de tireoidite pós-parto).

Apesar de a maioria retornar ao eutireoidismo, a evolução para o hipotireoidismo permanente desenvolve-se em até 50% dentro de 7 anos. O risco de recorrência da tireoidite pós-parto é de 70% numa gestação subsequente. O tratamento é o mesmo da tireoidite indolor.

4. Tireoidites medicamentosas

A - Amiodarona

A amiodarona apresenta grande conteúdo de iodo em sua molécula (37% do peso molecular) e estrutura similar à do T3.

Em áreas iodo-suficientes (como no Brasil), o hipotireoidismo é a disfunção tireoidiana mais comum em usuários de amiodarona (presente em até 20%). O tratamento é feito com levotiroxina, e a suspensão da amiodarona geralmente não é necessária.

Em regiões iodo-deficientes, por outro lado, a amiodarona induz a tireotoxicose com maior frequência (até 23%). Há 2 tipos de tireotoxicose induzida por amiodarona:

Tireotoxicose induzida por amiodarona	
Tipo I	Deve-se a maior síntese e liberação de hormônios tireoidianos, pelo excesso de iodo em tireoides previamente anormais (geralmente multinodulares). O tratamento exige altas doses de antitireoidianos, ocasionalmente associados a betabloqueadores, perclorato de potássio e lítio.
Tipo II	É uma tireoidite destrutiva determinada por metabólitos tóxicos da amiodarona, com liberação de hormônio tireoidiano sem aumento da síntese (sem hipertireoidismo). Acomete glândulas previamente normais, e o tratamento é feito com glicocorticoides e betabloqueadores.

Em ambas as tireotoxicoses, a amiodarona deve ser suspensa sempre que possível (se não houver risco de piora da arritmia subjacente). A captação de iodo radioativo está reduzida nos 2 tipos. A ultrassonografia com Doppler revela hipervascularização no tipo I e hipovascularização no tipo II. Algumas vezes, a diferenciação entre os 2 tipos é difícil, e são possíveis formas mistas.

Recomenda-se avaliar a função tireoidiana rotineiramente em usuários de amiodarona, no início do tratamento e a cada 6 meses durante o uso da droga.

B - Lítio

O carbonato de lítio, usado para o tratamento do transtorno afetivo bipolar, inibe a secreção de T4/T3 pela tireoide e pode agravar uma autoimunidade tireoidiana preexistente. Seu uso crônico causa bócio (em até 50%) e

hipotireoidismo (clínico em 20% e subclínico em outros 20% dos usuários), especialmente em pacientes com anti-TPO elevado. Eventualmente, o hipotireoidismo é revertido pela suspensão do lítio. Deve-se monitorizar a função tireoidiana a cada 6 meses em todos os usuários de lítio.

5. Tireoidite de Riedel (lenhosa ou esclerosante crônica)

Forma extremamente rara de tireoidite, caracteriza-se por fibrose progressiva e destruição completa da glândula, envolvendo paratireoides, músculo esquelético, nervos, vasos sanguíneos e traqueia. A etiologia é desconhecida; pode ser uma manifestação local de um processo esclerosante sistêmico, com fibrose do retroperitônio ou do mediastino. Clinicamente se assemelha ao linfoma ou carcinoma anaplásico tireoidiano, apresentando-se como um bocio de consistência endurecida. Além disso, pode cursar com hipotireoidismo em 30%, mas os principais sintomas são disfagia e dispneia compressivas.

Corticoides em altas doses podem ser úteis no início da doença. Em casos resistentes ou recidivantes, pode-se usar tamoxifeno e metotrexato. A cirurgia está indicada na compressão das vias aéreas ou na suspeita de malignidade.

58

Nódulos e câncer de tireoide

1. Introdução

Nódulos de tireoide são comuns, detectáveis em 5% dos adultos (pela palpação) e em cerca de 50% com ultrassonografia (USG – especialmente no sexo feminino e em idosos). Apenas 5% dos nódulos são malignos, sendo o carcinoma papilífero a malignidade mais comum. Microcarcinomas (carcinomas papilíferos com <10mm de diâmetro) são frequentes e de significado clínico incerto. As causas mais comuns de nódulos tireoidianos são cistos coloideos e tireoidites (80% dos casos), além de neoplasias foliculares benignas (10 a 15%) e carcinomas (5 a 10%).

Características sugestivas de malignidade na avaliação de um nódulo tireoidiano	
História clínica	<ul style="list-style-type: none"> - História de irradiação prévia de cabeça/pescoço (importante); - História familiar (parente de 1º grau) de câncer de tireoide ou Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo 2; - Extremos de idade (>70 e, principalmente, <20 anos); - Sexo masculino; - Sintomas compressivos (dispneia, disfagia ou disfonia); - Síndromes hereditárias como NEM tipo 2, síndrome de Cowden, síndrome de Pendred, síndrome de Werner, complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar.
Exame físico	Nódulo muito endurecido, doloroso, aderido a planos profundos, presença de linfadenopatia cervical, paralisia de cordas vocais.
USG	<ul style="list-style-type: none"> - Margens irregulares; - Microcalcificações (sinal mais específico de malignidade); - Fluxo aumentado na área central do nódulo ao Doppler (índice Chamas IV ou V); - Invasão de estruturas vizinhas; - Nódulo ovalado (diâmetro anteroposterior maior do que o transverso); - Hipoeogenicidade; - Cisto >4cm e de aspecto complexo; - Encontro de linfonodos cervicais com características suspeitas.
Cintilografia com iodo ou tecnicó	Nódulo frio, hipocaptante
FDG-PET	Nódulo captante à FDG-PET
Exames bioquímicos	TSH elevado e calcitonina sérica elevada (no carcinoma medular)

2. Investigação

A investigação de um nódulo tireoidiano, único ou múltiplo, palpável ou não, exige, inicialmente, a dosagem de TSH e a realização de USG em todos os casos.

Aos pacientes com TSH baixo ($<0,4\text{mUI/L}$) está indicada a cintilografia com I^{131} . Nódulos hipercaptantes (“quentes”) são quase sempre (99% das vezes) benignos, portanto dispensam biópsia. Entretanto, apenas uma minoria dos nódulos é quente, sendo necessária investigação adicional nos demais. A pacientes com TSH normal ou aumentado não está indicada a cintilografia.

A avaliação de malignidade deve ser feita com biópsia por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). As indicações de PAAF são as seguintes:

- Nódulos sólidos hipoecoicos $>1\text{cm}$;
- Nódulos sólidos isoecoicos ou hiperecoicos $\geq 1,5\text{cm}$;
- Nódulos espongiformes ou mistos (císticos e sólidos) sem características de malignidade em USG se $\geq 2\text{cm}$;
- Nódulos puramente císticos não necessitam de punção;
- Nódulos entre 5mm e 1cm: se PAC de alto risco e USG sugestiva de malignidade;
- Bócio multinodular: baixa de cada nódulo de acordo com as características de cada um e seguimento ultrassonográfico dos não puncionados.

A PAAF é o melhor exame para distinguir entre nódulos tireoidianos benignos e malignos. É um exame simples e seguro, com grande acurácia para o diagnóstico de carcinoma papilífero, medular e anaplásico. Sua maior limitação, no entanto, são as lesões “foliculares”, pois a PAAF é incapaz de diferenciar lesões foliculares benignas (adenomas, 80% dos casos) das malignas (carcinomas, 20% dos casos), situação em que geralmente se indica exérese cirúrgica da lesão para definição diagnóstica. Pode-se optar por nodulectomia ou tireoidectomia parcial e biópsia pós-operatória. No entanto, se a lesão for maligna, será necessário reoperar; em face disso, muitos cirurgiões têm optado por tireoidectomia total em todas as lesões Bethesda III (Tabela a seguir).

A PAAF pode ser guiada pela palpação ou por USG, esta última técnica mais acurada e, portanto, preferível.

A PAAF pode ter 6 resultados diferentes, conforme a classificação de Bethesda, cada uma com uma conduta recomendada (conforme Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide e Câncer, atualização 2013).

Resultados da PAAF e conduta			
Categorias	Significados	Frequência	Condutas
I	Amostra não diagnóstica	5 a 10%	Repetição de PAAF (guiada por USG)
II	Lesão benigna	60 a 75%	Observação (ou tratar, se sintomático)
III	Lesão folicular indeterminada	10%	Repetição de PAAF em 3 a 6 meses (cirurgia se o resultado persiste ou se há alta suspeita clínica/USG de malignidade e/ou nódulo $>2\text{cm}$)
IV	Suspeita para neoplasia folicular ou neoplasia folicular propriamente dita	15 a 30%	Cirurgia
V	Suspeito para malignidade	5%	Cirurgia
VI	Lesão maligna	5%	Cirurgia

3. Classificação

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum, sendo a 4^a neoplasia maligna mais comum entre mulheres. A imensa maioria tem bom prognóstico.

Os Carcinomas Diferenciados de Tireoide (CDTs) originados das células foliculares (papilífero e folicular) correspondem a mais de 90% das neoplasias malignas de tireoide, possuem bom prognóstico e secretam tireoglobulina. O carcinoma medular (3 a 4% das malignidades tireoidianas), mais agressivo do que os primeiros, origina-se das células parafoliculares claras (células C) e produz calcitonina. O carcinoma anaplásico ou indiferenciado tem prognóstico sombrio e sobrevida média de 6 meses, correspondendo a menos de 5% das lesões malignas da glândula. Os demais tipos (linfoma, metástases etc.) somam 1 a 5% dos cânceres de tireoide.

Classificação das neoplasias malignas de tireoide

- Originárias das células foliculares ("carcinomas diferenciados"):
 - Carcinoma papilífero (80%);
 - Carcinoma folicular (10%).
- Originárias das células parafoliculares (células C):
 - Carcinoma medular de tireoide (5%);
 - Carcinoma indiferenciado – anaplásico (<5%).
- Originárias de outros tipos celulares (1%):
 - Linfoma primário de tireoide;
 - Outros tipos;
 - Metástases.

A - Carcinoma papilífero

No Brasil, responde por cerca de 70 a 80% dos cânceres de tireoide, e sua incidência vem aumentando nos últimos anos. Predomina em indivíduos mais jovens, entre a 3^a e 5^a décadas de vida. Seu crescimento em geral é lento, a disseminação ocorre por via linfática; metástases para linfonodos cervicais são comuns (25 a 40% ao diagnóstico). Pode haver metástases a distância para pulmões e ossos. Frequentemente, são multicêntricos, acarretando mais de 1 lesão tumoral na tireoide.

B - Carcinoma folicular

É o 2º tipo mais comum (10 a 20%), acomete indivíduos um pouco mais idosos, com pico de incidência na 5^a década de vida, e é mais frequente em áreas deficientes de iodo (em que chega a representar 40% das malignidades tireoidianas). Sua disseminação acontece principalmente por via hematogênica. Uma variante importante é o carcinoma de células de Hürthle (oxifílicas), com pior prognóstico.

C - Carcinoma medular de tireoide

Os Carcinomas Medulares de Tireoide (CMTs) podem acontecer na forma esporádica (75 a 80%), ou na forma familiar (20 a 25%), como parte de diversas síndromes (NEM-2A, NEM-2B, CMT familiar isolado). O CMT associado à NEM-2B é mais precoce e agressivo, com pior prognóstico.

Em todos os casos de CMT, é recomendável o screening para outras endocrinopatias (hiperparatiroidismo, feocromocitoma) e para a investigação dos familiares de 1º grau, devido à possibilidade de neoplasia endócrina múltipla. A triagem de CMT pode ser feita com dosagem de calcitonina ou com testes genéticos (mutações do proto-oncogene RET, em aproximadamente 99% dos casos). O excesso de calcitonina pode provocar diarreia ou flushing. A função tireoidiana é usualmente normal.

Síndromes associadas ao CMT familiar

Síndromes	Manifestações clínicas
NEM tipo 2A (NEM-2A)	CMT (100%), feocromocitoma (40 a 50%) e hiperparatiroidismo (10 a 25%)
NEM-2B	CMT (100%), feocromocitoma (50%), ganglioneuromas mucosos e hábito marfanóide
CMT familiar isolado	CMT sem outras endocrinopatias

4. Estadiamento

Classificação TNM do CDT

Tamanho do tumor

T1	≤2cm (T1a: ≤1cm; e T1b: 1 a 2cm)
T2	2 a 4cm, limitado à tireoide
T3	>4cm, limitado à tireoide ou com invasão extratireoidiana mínima

Classificação TNM do CDT				
Tamanho do tumor				
T4	- Extracapsular: - T4a: invasão de subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente; - T4b: invasão de fáscia pré-vertebral, carótida ou vasos mediastinais.			
Tx	Tamanho desconhecido, sem invasão extracapsular			
Nódulos linfáticos				
N0	Sem adenopatia			
N1	- Com adenopatia: - N1a: gânglios centrais – compartimento IV; - N1b: metástase cervical unilateral, bilateral ou contralateral, gânglios laterais ou mediastino superior.			
Nx	Linfonodos não avaliados			
Metástases a distância				
M0	Sem metástases			
M1	Com metástases			
Mx	Metástases não avaliadas			
Estadiamento do CDT				
Risco	T	N	M	Ressecção tumoral
Muito baixo risco	T1a ou T1b, único	N0	M0	Completa
Baixo risco	T1 multifocal ou T2	N0	M0	Completa
Alto risco	T3 ou T4	N1	M1	Incompleta

5. Tratamento

A - Cirurgia

O tratamento inicial de escolha é cirúrgico. A tireoidectomia total é a técnica mais recomendada.

Lesões foliculares, nas quais o diagnóstico de malignidade não pode ser estabelecido apenas pela punção, são frequentemente tratadas com tireoidectomia parcial (retirada do lobo acometido + istmo). Se confirmado carcinoma pela presença de invasão vascular ou capsular ao anatomo-patológico, indica-se cirurgia complementar para remoção do restante da glândula (“totalização”).

Complicações da tireoidectomia total incluem hipoparatiroidismo (com hipocalcemia sintomática no pós-operatório) e lesão do nervo laríngeo recorrente, acarretando rouquidão (<1%, nas mãos de cirurgiões experientes).

Pacientes com carcinoma medular também devem ser submetidos a tireoidectomia total, mas apenas após a exclusão de outras endocrinopatias, como hiperparatiroidismo e, principalmente, feocromocitoma, pelo risco de crise adrenérgica no transoperatório.

O tratamento do carcinoma anaplásico geralmente é paliativo, por meio de redução cirúrgica ou quimioterapia ou radioterapia adjuvante.

B - Iodo radioativo

Ablação do tecido tireoidiano remanescente com iodo radioativo (I^{131}) é indicada no pós-operatório do CDT, nos casos de alto risco e em alguns de baixo risco (aqueles com maior probabilidade de recorrência tumoral), pois nesses casos a ablação com iodo radioativo (30 a 100mCi) é capaz de reduzir recidivas e mortalidade. Deve ser realizada 4 a 6 semanas após a cirurgia, preferencialmente na presença de TSH sérico >25 a 30mUI/L (o que é obtido pela suspensão da reposição de T4 por 30 dias – hipotireoidismo endógeno – ou, alternativamente, pela aplicação de TSH recombinante – rhTSH). No CDT de muito baixo risco e nos demais tipos de câncer de tireoide (medular, anaplásico), não há benefício com o uso de iodo radioativo.

C - Supressão do TSH com levotiroxina

Após cirurgia e ablação com I¹³¹, os pacientes com CDT (medular e anaplásico não estão incluídos) devem receber levotiroxina em doses suprafisiológicas, para suprimir o TSH, uma abordagem que também reduz recorrências e mortalidade. A meta inicial é TSH <0,1mUI/L (ou entre 0,5 e 2 nos tumores de muito baixo risco).

6. Acompanhamento

Após o tratamento inicial, os pacientes devem ser seguidos com exames sensíveis para a detecção precoce de eventuais restos ou recidivas tumorais (Tabela a seguir).

Exames	Características
Tireoglobulina (Tg) sérica	Principal marcador: é altamente específica para detectar tumor residual ou recidivante se o paciente foi submetido a tireoidectomia total e ablação de restos com I ¹³¹ .
USG cervical	O exame é mais sensível para a detecção de doença em linfonodos cervicais.
Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI)	<ul style="list-style-type: none"> - Útil para a detecção de metástases a distância e localização de recidiva tumoral não visualizada pela USG; - PCI "diagnóstica": realizada com baixa dose de I¹³¹ (baixa sensibilidade); - PCI "terapêutica": realizada após toda a dose terapêutica de I¹³¹ (dose maior; melhor sensibilidade).

A - Tireoglobulina

É o principal marcador tumoral do CDT (papilífero e folicular). Pacientes em uso de doses supressivas de T4 podem apresentar Tg baixa, mesmo na vigência de tumor residual cervical (cerca de 20% de falsos negativos). O risco de falsos negativos é menor na presença de TSH elevado >25 a 30mUI/L (Tg "estimulada"), o que pode ser obtido com a suspensão da levotiroxina por 3 a 4 semanas ou a administração de rhTSH.

Altos títulos de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg, presentes em 20 a 25% dos pacientes com CDT) também são causas de falsos negativos, exigindo seguimento com exames de imagem.

B - Exames de imagem

A USG é extremamente sensível para a detecção de metástases cervicais, especialmente nos linfonodos (sítio mais comum de metástases no CDT).

A cintilografia com I¹³¹ com PCI é útil para a detecção de metástases a distância (captação ectópica de iodo), e, também, pode ajudar a localizar o foco de recorrência nos eventuais pacientes com Tg elevada, mas com USG normal. Está indicada àqueles com anti-Tg elevados, nos casos de CDT de alto risco e após toda dose terapêutica de I¹³¹.

C - Recomendações

As recomendações atuais do Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide e Câncer sugerem USG cervical, tireoglobulina e anti-Tg (em uso de LT4) 6 meses após a ablação com I¹³¹ no CDT.

Se os exames estiverem normais (o que é observado em cerca de 80 a 85% dos pacientes), deve-se obter uma tireoglobulina estimulada (em vigência de TSH >30mUI/L) 9 a 12 meses após o tratamento inicial (Figura 1). Os pacientes com Tg <1ng/mL e anti-Tg negativo nessa ocasião podem ser considerados livres de doença (risco de recidiva <1% em 10 anos, se baixo risco, e 3%, se alto risco). A dose de LT4 pode ser reduzida nesses pacientes com exames negativos, objetivando TSH normal baixo (0,5 a 2).

Em pacientes com Tg apenas discretamente elevada, sem evidência de lesão aos exames de imagem, deve-se valorizar a tendência (curva) da tireoglobulina ao longo do tempo, durante o uso de dose supressiva de LT4. A redução da Tg indica bom prognóstico, enquanto a sua elevação deve indicar terapia complementar.

Não há necessidade de PCI diagnóstica em pacientes de baixo ou muito baixo risco, mas esse exame deve ser solicitado naqueles de alto risco, juntamente com a Tg estimulada aos 9 a 12 meses. Se todos os exames forem normais, devem-se repetir Tg, anti-Tg, USG (e PCI nos de alto risco) em intervalos anuais. Se os exames estiverem alterados, deve-se pesquisar o foco de doença residual e encaminhar o paciente para tratamento complementar.

Em se tratando dos pacientes com CMT (que não secreta Tg nem capta I¹³¹), o seguimento deve ser feito com as dosagens periódicas de calcitonina sérica (basal ou, preferencialmente, estimulada com cálcio e/ou pentagastrina) e CEA, bem como exames de imagem da região cervical.

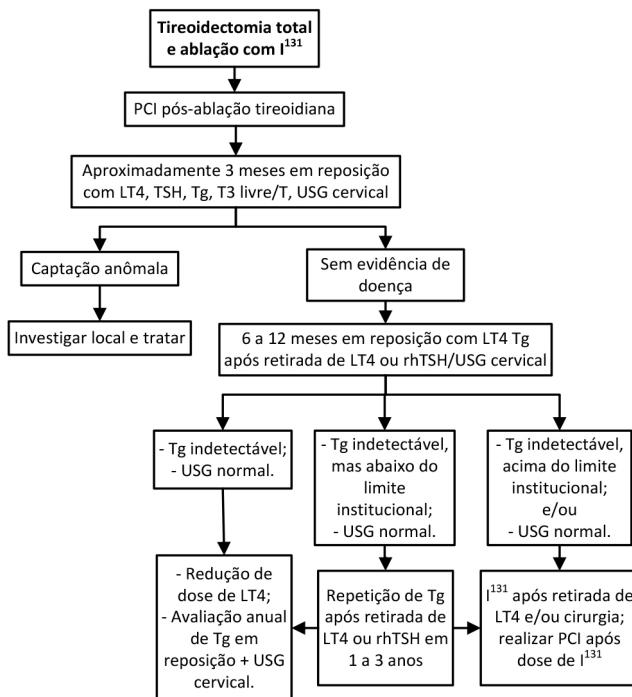


Figura 1 - Tratamento inicial e acompanhamento do carcinoma diferenciado de tireoide

7. Prognóstico

A sobrevida de pacientes com CDT é excelente; um pouco melhor no papilífero (95%), quando comparado ao folicular (89%). Os principais fatores preditores de doença recorrente são idade avançada, extensão do tumor, metástases, sexo masculino e grau histológico. A presença de metástases linfáticas cervicais, curiosamente, não parece afetar a sobrevida no carcinoma papilífero (pelo menos, não em pacientes <45 anos).

No carcinoma medular, a sobrevida em 10 anos é de 50 a 75%, sendo a presença de metástases a principal determinante de mau prognóstico.

O carcinoma anaplásico é um tumor extremamente agressivo, com mortalidade em torno de 90% em 1 ano.

59

Doenças da hipófise

1. Hipófise

Situa-se na sela túrcica e está ligada ao hipotálamo pelo infundíbulo. Seu lobo anterior é chamado de adeno-hipófise, e o posterior, de neuro-hipófise. Os fatores de liberação produzidos no hipotálamo têm ação estimulatória ou inibitória sobre os vários hormônios produzidos pela adeno-hipófise. Por outro lado, a arginina-vasopressina (hormônio antidiurético) e a ocitocina são sintetizadas no hipotálamo e armazenadas na neuro-hipófise, de onde são secretadas.

Dentre os hormônios sintetizados pela adeno-hipófise, estão o hormônio do crescimento (GH), prolactina, hormônio fólico-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoestimulante (TSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

2. Hipopituitarismo

A deficiência de todos os hormônios da adeno-hipófise é conhecida como pan-hipopituitarismo. Doenças hipofisárias geralmente determinam deficiências dos seguintes hormônios, por ordem de aparecimento ou frequência:

- 1 - GH.
- 2 - LH/FSH.
- 3 - TSH.
- 4 - ACTH.

A - Causas de hipopituitarismo

- Lesões de massa: adenomas hipofisários, granulomas, cistos e bolsa de Rathke;
- Apoplexia hipofisária;
- Aneurismas cerebrais;
- Síndrome de Sheehan (necrose da hipófise decorrente de hemorragia maciça durante ou logo após o parto);
- Cirurgia ou radioterapia cerebral;
- Encefalite;
- Congênita (PIT-1, PROP-1, HESX-1, síndrome de Morsier);
- Tumores: craniofaringioma, meningioma, germinoma;
- Histiocitose X;
- Hipofisite autoimune;
- Trauma crânioencefálico;
- Hemocromatose;
- Isquemia (acidente vascular cerebral);
- Idiopática.

B - Diagnóstico

Hormônios deficientes	Achados clínicos	Achados laboratoriais
LH/FSH	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Testosterona ou estradiol baixos na presença de LH e FSH baixos
GH	- Crianças: baixa estatura; - Adultos: obesidade central, resistência a insulina, perda de massa muscular.	- Ausência de resposta do GH ao teste de tolerância a insulina (a hipoglicemia); - IGF-1 é bom marcador entre crianças, mas não entre adultos.
TSH	Hipotireoidismo central	- T4 livre baixo; - TSH baixo ou inadequadamente normal.
ACTH	Insuficiência adrenal secundária – sem hiperpigmentação nem hipercalemia	- Cortisol baixo (basal <3µg/dL, ou após estímulo com ACTH <18µg/dL); - ACTH baixo ou normal.
Prolactina	Agalactia no puerpério	--

C - Tratamento

A exérese transesfenoidal de adenomas hipofisários que comprimem o tecido hipofisário normal pode levar à reversão do hipopituitarismo em alguns casos. Entretanto, em grande número, o tratamento consistirá na reposição permanente dos hormônios deficientes.

- **Glicocorticoides:** sempre devem ser os primeiros hormônios a serem repostos. Hidrocortisona (10 a 20mg/d, em 2 ou 3 doses) ou prednisona (5 a 7,5mg/d em 1 ou 2 doses). Deve-se orientar o aumento da dose de corticoide durante intercorrências médicas (2 a 3 vezes em intercorrências leves, ou hidrocortisona intravenosa durante doenças graves – prevenção de crise adrenal);
- **Hormônios tireoidianos:** a levotiroxina é a medicação de escolha para a reposição no hipotireoidismo (só deve ser iniciada após exclusão de insuficiência adrenal, pelo risco de piora da insuficiência adrenal no início da reposição de T4); a dose média é um pouco menor do que no hipotireoidismo primário: 75 a 150µg/d;

- **Hormônios sexuais:** aos homens está indicado o uso de testosterona intramuscular (undecanoato de testosterona 1.000mg, a cada 3 meses) ou preparações transdérmicas (gel, desodorante). Em mulheres, podem-se usar estrogênios (estrogênios equinos conjugados 0,3 a 1,25mg/d de etinilestradiol ou, preferencialmente, valerato de estradiol 2 a 4mg/d), associados ou não a progestogênios. Naquelas com trombose venosa ou hipertrigliceridemia, evitam-se os estrogênios por via não oral, preferindo preparações transdérmicas;
- **GH:** sua deficiência é tratada com injeções diárias (noturnas) de hormônio de crescimento, por via subcutânea. A reposição de GH está indicada a adultos sintomáticos, em quem pode melhorar o psiquismo e reverter alterações metabólicas, e a crianças, para prevenir a perda significativa de estatura associada à deficiência desse hormônio. A dose é de 0,1UI/kg/d em crianças. Em adultos, a dose inicial deve ser de 0,6 a 0,9UI/d, podendo ser gradualmente ajustada a intervalos de, pelo menos, 1 mês (nunca ultrapassar 3UI/d). Os efeitos adversos são edema, artralgia, pseudotumor cerebral, síndrome do túnel do carpo, hipertensão e hiperglicemias.

3. Diabetes insipidus

Trata-se de poliúria e polidipsia secundárias à deficiência da secreção hipotalâmica de hormônio antidiurético (ADH), diminuição da sensibilidade renal ou degradação excessiva caracterizada por diminuição da capacidade de concentração urinária e excreção de urina hipotônica, diluída e sem sabor (insípida).

A - Etiologias

a) Diabetes insipidus neurogênico primário

Não há lesão identificável aos exames de imagem. Muitas vezes, é de fundo genético.

b) Diabetes insipidus neurogênico secundário

Decorre de dano ao hipotálamo ou à haste hipofisária. É provocado por neoplasias hipofisárias, trauma, neurocirurgia, radioterapia, sarcoidose, histiocitose X e infecções.

c) Diabetes insipidus nefrogênico congênito

É determinado por um defeito dos túbulos renais, com alterações das aquaporinas (canais de ação do ADH) que diminuem a resposta ao hormônio. Constitui quadro severo de *Diabetes Insipidus* (DI), que se manifesta desde o nascimento (hipernatremia, desidratação no período neonatal). Há secreção normal de ADH, mas os rins não respondem ao hormônio.

d) Diabetes insipidus nefrogênico adquirido

Pode ser encontrado em várias situações, dentre elas pielonefrite, amiloidose renal, mieloma múltiplo, hipocalémia, anemia falciforme, hipercalcemia crônica e uso de medicações (corticoides, diuréticos, lítio).

e) Diabetes insipidus gestacional – fisiológico

Há degradação excessiva de ADH pelas vasopressinas placentárias, acarretando poliúria transitória.

f) Polidipsia primária

É um importante diagnóstico diferencial. Trata-se de quadro de ingestão excessiva de água (potomania), geralmente secundário a transtornos psiquiátricos ou a distúrbios neurológicos que alteram o mecanismo da sede. A poliúria é decorrente de grande ingestão hídrica, sem distúrbios de regulação do ADH.

B - Diagnóstico

Clinicamente, o paciente apresenta poliúria (2 a 20L/d), sede intensa e, nos casos mais graves, hipernatremia. O diagnóstico requer a quantificação do volume de diurese ($>3L/d$, ou $>50mL/kg/d$, na ausência de expansão de volume) e da ingestão hídrica, a determinação da densidade urinária (<1.006), e a exclusão de outras causas de poliúria e polidipsia, como *diabetes mellitus*, polidipsia primária, hipercalcemia, síndrome de Cushing e medicamentos. Laboratorialmente, o diagnóstico de DI será estabelecido se a osmolalidade urinária for inferior a 300mOsm/L e hipostenúria persistente com densidade específica <1.010 . Em geral, os níveis séricos de sódio estão um pouco elevarados ($>143mEq/L$), sendo responsáveis pelo incremento da osmolalidade plasmática ($>300mOsm/L$).

A confirmação é feita pelo teste de privação hídrica por 6 a 8 horas, em que os pacientes com DI devem apresentar perda contínua de urina diluída, apesar da evolução com depleção de volume e hipernatremia. Ao final, aplica-se uma dose de DDAVP (desmopressina, ou ADH sintético). Caso haja resposta ao DDAVP na forma de redução

da diurese e aumento da densidade urinária, trata-se de uma etiologia neurogênica, visto que a nefrogênica e as aquaporinas deficientes também não respondem ao DDAVP.

Nos casos centrais, deve-se realizar estudo por imagem da região selar (pode-se observar sinal hipointenso da neuro-hipófise na ressonância magnética em T1).

Interpretação do teste de privação hídrica		
Osmolaridade urinária (mOsm/L)		Diagnósticos
Após restrição hídrica	Após DDAVP	
>600	>600*	Normal
<300	>600*	DI neurogênico completo
<300	<300	DI nefrogênico completo
300 a 600	<600**	- DI neurogênico parcial; - DI nefrogênico parcial; - Polidipsia primária.

* Ou aumento >50% da osmolaridade urinária.
** Ou aumento <50% da osmolaridade urinária.

C - Tratamento

O tratamento envolve adequada reposição hídrica e uso do DDAVP. Nos casos nefrogênicos parciais, pode-se usar também hidroclorotiazida, anti-inflamatórios não esteroides ou clorpropamida. Casos nefrogênicos completos são de difícil tratamento, pois não respondem ao DDAVP.

4. Tumores hipofisários

Os mais comuns são os adenomas hipofisários (benignos), que respondem por 10% dos tumores cerebrais e podem cursar com secreção excessiva de hormônios hipofisários (causando as síndromes de excesso hormonal correspondentes) ou causar sintomas apenas pelos seus efeitos locais de compressão de estruturas nervosas vizinhas (adenomas clinicamente não funcionantes).

O crescimento do tumor na direção cranial comprime a região medial do quiasma óptico, acarretando perda devisão que progride para hemianopsia bitemporal e, em última instância, amaurose completa. A perda de visão poderá ser reversível se a duração da compressão for curta. Os pares cranianos (III, IV e VI) podem sofrer compressão por tumores que invadem o seio cavernoso. O exame de imagem de escolha para avaliação da hipófise é a ressonância magnética (Figura 1 - A, B e C).

Secreções hormonais	Freqüência relativa
Adenomas clinicamente não funcionantes	15 a 30%
Adenomas clinicamente funcionantes:	
- Prolactinoma;	70%
- Acromegalia;	40 a 50%
- Doença de Cushing;	10 a 15%
- Tireotrofíoma.	<1%

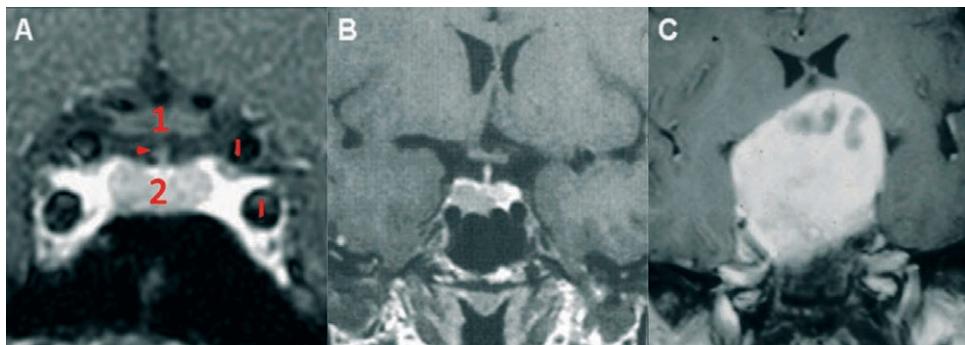


Figura 1 - Ressonância magnética de sela túrcica mostrando vários tipos de adenoma hipofisário: (A) hipófise normal; (B) microadenoma hipofisário e (C) macroadenoma hipofisário

A - Prolactinoma

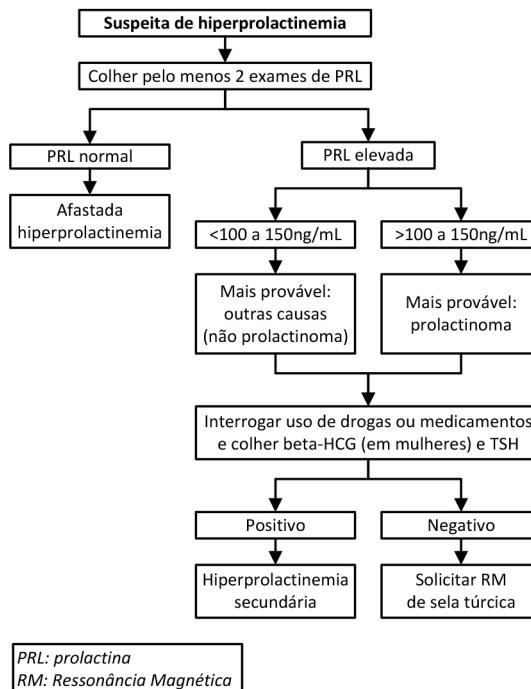


Figura 2 - Investigação da hiperprolactinemia

É o mais comum dentre os funcionantes (metade dos casos), 10 vezes mais comum entre mulheres, e cursa com níveis de prolactina bastante aumentados (acima de 100ng/mL). Em mulheres, a maioria dos casos é de microadenomas, enquanto, em homens, a maioria é de macroadenomas (pois o diagnóstico é mais tardio). Manifestações clínicas incluem galactorreia, amenorreia (hipogonadismo hipogonadotrófico), diminuição da libido, disfunção erétil (homens) e infertilidade.

Na avaliação de pacientes com hiperprolactinemia, é importante lembrar as demais causas de elevação de prolactina. A mais comum é o uso de medicamentos ou substâncias com ação antidopamínérgica (Tabela a seguir).

Causas de hiperprolactinemia: fisiológicas e relacionadas a fármacos

- Gravidez, lactação;
- Estresse; exercício físico;
- Estímulos das mamas (prótese, piercing) ou da parede torácica (herpes-zóster);
- Drogas: antipsicóticos, ranitidina, metoclopramida, verapamil, fluoxetina, anorexígenos, benzodiazepínicos, opioides, estrogênio, heroína, maconha, cocaína, álcool.

Causas patológicas de hiperprolactinemia

- Compressão de haste por outros tumores;
- Macroprolactinemia;
- Prolactinomas;
- Hipotireoidismo primário;
- Insuficiência adrenal;
- Síndrome dos ovários policísticos;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal.

Níveis de prolactina elevados, mas <100 a 150ng/mL, são mais provavelmente atribuídos a outras causas de hiperprolactinemia (especialmente gestação, hipotireoidismo primário e uso de medicamentos). Um diagnóstico diferencial importante é a macroprolactinemia, que deve ser investigada quando há hiperprolactinemia na ausê-

cia de manifestações clínicas. Deve-se à presença de uma molécula anormalmente grande no plasma, chamada macroprolactina, que apresenta pouco efeito biológico e geralmente não necessita de tratamento. O diagnóstico é dado pela precipitação do soro com polietilenoglicol ou pela cromatografia líquida. Níveis >250ng/mL são muito sugestivos da existência de um macroprolactinoma.

O tratamento de escolha, mesmo nos prolactinomas volumosos com sintomas compressivos, é clínico, baseado no uso dos agonistas dopamiméticos (bromocriptina ou cabergolina), que normalizam os níveis de prolactina e reduzem o tamanho do tumor em mais de 70 a 80% das vezes. Efeitos colaterais: vômitos, cefaleia, hipotensão postural. A cabergolina é preferida devido à menor frequência de efeitos colaterais, maior eficácia e maior comodidade posológica. A bromocriptina, por outro lado, é a droga de escolha para uso entre mulheres grávidas ou que desejem engravidar. A cirurgia transesfenoidal está indicada a tumores refratários à medicação, bem como em complicações tumorais (apoplexia ou rinoliquorréia) e a radioterapia é uma opção, embora apresente baixa eficácia.

B - Acromegalía

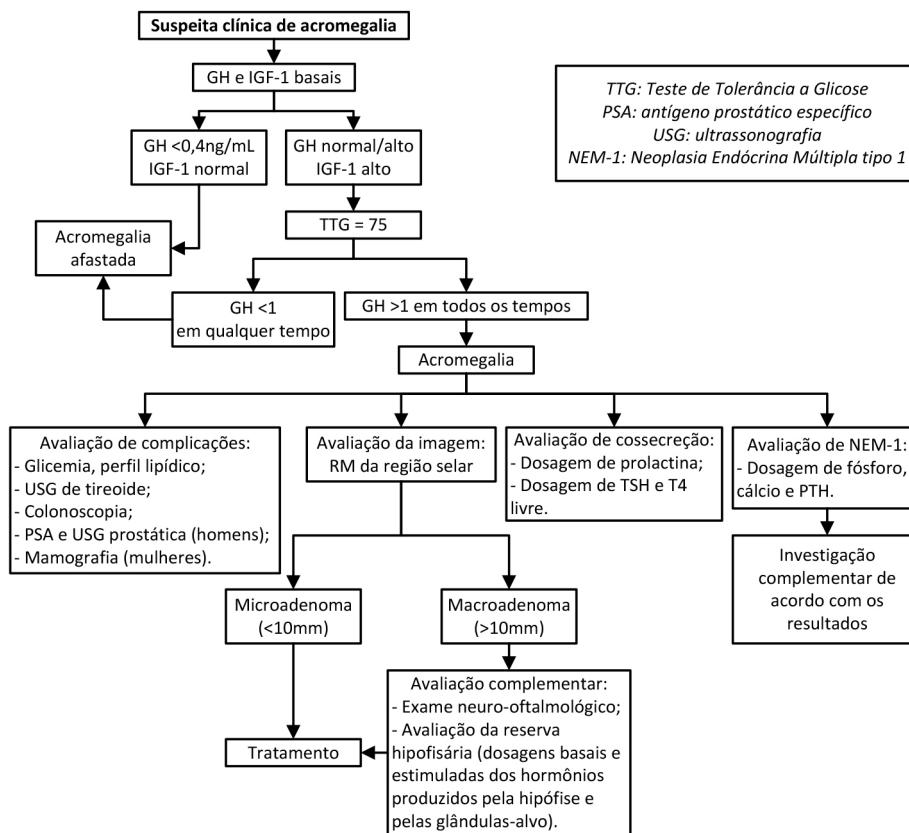


Figura 3 - Investigação diagnóstica nos pacientes com acromegalía

Doença causada pelo excesso crônico de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) em adultos, em 95% dos casos é causada por macroadenoma hipofisário (somatotropinoma). Se o excesso de GH surgir antes do fechamento das cartilagens de crescimento, ocorrerá ganho excessivo de altura (gigantismo).

Associa-se a aumento de 2 a 3 vezes na mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares e respiratórias. As manifestações clínicas instalam-se lenta e gradualmente, com aumento das extremidades (crescimento das mãos, pés e protuberâncias faciais), afastamento entre os dentes, artralgia, macroglossia e acrocórdons (*skin tags*). O paciente também pode queixar-se de sintomas devido ao efeito de massa do adenoma hipofisário, como cefaleia, perda de visão (hemianopsia temporal) ou hipopituitarismo (Tabela a seguir). Como as manifestações iniciais são relativamente inespecíficas e ocorrem insidiosamente, costuma haver um atraso médio de 10 anos para o diagnóstico.



Órgãos ou sistemas	Achados clínicos
Neurológico	Cefaleia, com características de cefaleia tensional, está presente em 65% dos casos. Os pacientes poderão apresentar perda visual se houver compressão de quiasma e vias ópticas.
Cardiovascular	A maior causa de morte é cardiovascular, com mais de 60% dos óbitos. Podem ocorrer hipertensão arterial e aterosclerose acelerada, bem como insuficiência cardíaca.
Respiratório	Ocorre apneia do sono em 80% dos pacientes, sendo mais comum a obstrutiva.
Metabolismo de carboidratos e lipídios	Evidencia-se aumento da resistência insulínica mediada pelo GH, e podem ocorrer intolerância a glicose ou <i>diabetes mellitus</i> (em 30%), hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol HDL.
Musculoesquelético	Encontram-se alterações musculoesqueléticas e crescimento de extremidades (mãos, pés, nariz, orelhas, lábios). Cerca de 30% apresentam artralgias, e a síndrome do túnel do carpo ocorre em 1/3 dos casos.
Dermatológico	Sudorese excessiva, acantose <i>nigricans</i> , acne, cistos sebáceos, papilomas e <i>skin tags</i> são observados nesses pacientes.
Neoplasias	Aumenta o risco de pólipos intestinais e adenocarcinoma de cólon.

O diagnóstico de acromegalia é feito pelo achado de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) aumentado bem como níveis basais de GH e GH durante teste oral de tolerância a glicose aumentados, sendo este último de maior acurácia diagnóstica.

O IGF-1 é o 1º teste e deve ser comparado com a média de indivíduos com mesmo sexo e idade. Se estiver aumentado, a confirmação é feita com a dosagem de GH. Como a secreção do GH é pulsátil, a avaliação dos valores basais é de pouca utilidade, sendo recomendado o teste de supressão com 75g de glicose por via oral, com dosagem de GH a cada 30 minutos por 2 horas. Em indivíduos normais, deve haver supressão do GH para <1mg/mL, o que não acontece em acromegálicos. Tomografia ou ressonância magnética cerebral com contraste da hipófise identifica o macroadenoma hipofisário na maioria dos casos. Se for um microadenoma, que raramente ocorre na acromegalia, pode ser visível somente na ressonância magnética da hipófise.

A 1ª escolha para o tratamento é a cirurgia transesfenoidal. Em tumores com baixa probabilidade de cura cirúrgica (volumosos, invasivos), o tratamento medicamentoso com análogos da somatostatina (octreotida) pode ser a 1ª opção. A cura é definida como a obtenção de níveis normais de IGF-1 para o sexo e a faixa etária, associado a nadir de GH <1ng/L após supressão com glicose via oral. Em casos refratários, as opções são: octreotida de depósito (LAR), cabergolina (mais eficaz nos casos com hiperprolactinemia associada), radioterapia (de uso limitado, pelo risco de pan-hipopituitarismo) e pegvisomant (agonista do receptor do GH).

C - Doença de Cushing

A doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor de ACTH) é a causa mais comum de síndrome de Cushing de origem endógena. Geralmente, é causada por adenomas pequenos (tamanho médio de 5mm).

D - Outros tumores funcionantes

Os tireotrofinomas (adenomas secretóres de TSH) são causas raras de hipertireoidismo (<1% dos casos) e correspondem a <1% dos adenomas hipofisários. Provocam tireotoxicose, associada geralmente a cefaleia e perda visual (por compressão tumoral). Apresentam T3/T4 altos e TSH aumentado ou normal.

E - Tumores não funcionantes

Adenomas clinicamente não funcionantes correspondem a cerca de 30% dos adenomas hipofisários e não acarretam evidências clínicas de excesso hormonal, mas uma grande parcela dos não funcionantes secreta gonadotrofinas ou subunidades alfa (sem repercussão clínica).

Outras patologias que podem determinar lesões de massa na região selar são craniofaringiomas, aneurismas, cistos da bolsa de Rathke, granulomas, sarcoidose, hipofisite linfocítica, gestação e hipotireoidismo primário.

60

Doenças das adrenais

1. Constituição das adrenais

	Camadas	Esteroides sintetizados (a partir do colesterol)	Sob controle de
Côrtex adrenal	Externa: zona glomerular (15% do córtex)	Mineralocorticoides (aldosterona)	Angiotensina II (menos intensamente por K e ACTH)
	Intermediária: zona fasciculada (75% do córtex)	Glicocorticoides (cortisol)	ACTH (ritmo circadiano)
	Interna (adjacente à medula): zona reticulada	Esteroides sexuais (androgênios)	ACTH
Medula adrenal	Medula	Catecolaminas (adrenalina e noradrenalina)	Sistema nervoso autônomo (simpático)

Ações dos glicocorticoides

- Aumento da glicemia (ação contrainsulínica);
- Estímulo à deposição de glicogênio hepático;
- Inibição da captação e utilização de glicose pelos tecidos muscular e adiposo; aumento do catabolismo muscular e redução da síntese proteica;
- Ativação da lipólise no tecido adiposo, com aumento de colesterol total e triglicírides circulantes e diminuição do HDL;
- Aumento da resistência a insulina;
- Diminuição da síntese de colágeno na pele e atrofia muscular;
- Diminuição da formação óssea e da massa óssea;
- Aumento da pressão arterial;
- Diminuição de respostas imunológicas e inflamatórias;
- Depressão, euforia;
- Aumento da pressão intraocular;
- Aumento do risco de úlcera péptica;
- Inibição do crescimento linear do esqueleto;
- Diminuição da secreção de TSH, LH e FSH.

2. Síndrome de Cushing

A principal causa da síndrome de Cushing é a corticoterapia exógena para tratamento de diversas doenças. As causas endógenas, por outro lado, podem ser classificadas em ACTH-dependentes (80% dos casos) ou ACTH-independentes (mais comuns entre crianças). Dentre as causas endógenas, a mais frequente é o adenoma hipofisário secretor de ACTH, também conhecido como doença de Cushing (80%).

Causas da síndrome de Cushing	
	Exógena
Uso prolongado de corticoides (sistêmicos ou tópicos)	
	Endógenas
1 - ACTH-dependentes (80%):	
- Doença de Cushing;	
- Síndrome do ACTH ectópico;	
- Secreção ectópica de CRH.	
2 - ACTH-independentes (20%):	
- Adenoma adrenal;	
- Carcinoma adrenal;	
- Hiperplasia macronodular;	
- Doença nodular pigmentada primária:	
· Isolada;	
· Associada ao complexo de Carney.	
- Expressão de receptores aberrantes adrenais:	
· Peptídio inibitório gástrico;	
· LH;	
· Catecolaminas.	

A - Quadro clínico

A síndrome de Cushing cursa com ganho de peso, fraqueza muscular, irregularidade menstrual, psicose, dor osteoarticular. São achados de exame físico: plethora facial; obesidade centrípeta, com acúmulo adiposo na face ("fácie de lua cheia"), abdome e região cervical ("giba de búfalo"); atrofia muscular (principalmente nas extremidades) com fraqueza muscular proximal; hirsutismo, acne e alopecia; estrias cutâneas violáceas com largura >1cm e equimoses aos mínimos traumas (fragilidade capilar). Pode haver hipertensão arterial (75 a 90%), intolerância a glicose/diabetes mellitus (45 a 80%), hipogonadismo hipogonadotrófico, necrose asséptica da cabeça do fêmur e osteoporose.

B - Diagnóstico

Em pacientes com quadro sugestivo de Cushing, deve-se fazer inicialmente um interrogatório cuidadoso para detectar possível uso crônico de corticoides (inclusive tópicos).

Afastada a causa exógena, a investigação laboratorial da síndrome de Cushing de causa endógena deve ser feita em 2 etapas: confirmar o hipercortisolismo e definir a etiologia do quadro.

a) Confirmação do hipercortisolismo

Três tipos de exames podem ser utilizados, nesta fase, para confirmar o hipercortisolismo (Tabela a seguir). Dois testes alterados (dos 3) confirmam o hipercortisolismo endógeno.

Exames	Características	Interpretações
Teste de supressão com dexametasona	Administração de 0,5 mg de 6/6h por 48 horas ou 1mg de dexametasona oral às 23 horas, com dosagem de cortisol sérico às 8 horas do dia seguinte	Normal: <1,8µg/dL
Cortisol livre urinário de 24 horas	Dosagem da excreção de cortisol livre numa amostra de urina de 24 horas; aumentada em 95 a 100% dos casos de síndrome de Cushing	Normal: <60µg/24h
Cortisol sérico, ou preferencialmente salivar, da meia-noite	Dosagens do cortisol à meia-noite (valores elevados refletem a perda do ciclo circadiano normal do cortisol)	Normal: <1,8µg/dL (soro) ou <0,13µg/dL (saliva)

b) Definição da etiologia

Uma vez confirmado o hipercortisolismo, a próxima etapa é distinguir se o quadro é ACTH-dependente ou independente. Para isso, o 1º exame é a dosagem do ACTH sérico (pelo menos 2 a 3 amostras colhidas em dias diferentes).

ACTH<10pg/mL indica uma etiologia ACTH-independente. Nesse caso, deve ser feita imagem de abdome (tomo-grafia ou ressonância magnética) para localizar provável tumor adrenal.

Se, por outro lado, o ACTH estiver normal ou aumentado (acima de 10 a 20pg/mL), trata-se de síndrome de Cushing ACTH-dependente; nesse caso, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH. Essa diferenciação nem sempre é fácil, visto que os resultados dos exames bioquímicos podem se sobrepor consideravelmente nas 2 condições. Valores de ACTH extremamente elevados (>300pg/mL) sugerem secreção ectópica. Na maior parte dos serviços, quando os exames não invasivos (testes dinâmicos) não conseguem fazer essa distinção com segurança (pois pode haver sobreposição entre os resultados obtidos na doença de Cushing e na secreção ectópica de ACTH), indica-se o teste padrão-ouro, que é o cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores (invasivo).

Os exames utilizados para a distinção entre doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH são apresentados na Tabela a seguir:

Exames	Características	Interpretações
Supressão com altas doses de dexametasona	Dexametasona 2mg VO, 6/6h, por 48 horas, com coleta de cortisol após dexametasona	Doença de Cushing: supressão >50% do cortisol sérico ou >90% do cortisol urinário livre
Estímulo com DDAVP (desmopressina)	DDAVP 10µg IV, com coleta de cortisol e ACTH após	Doença de Cushing: aumento >20% no cortisol e >35% no ACTH sérico
Estímulo com CRH	CRH 100µg IV, com coleta de cortisol e ACTH após	Doença de Cushing: aumento >35% no ACTH sérico; melhor exame não invasivo
Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores	Administração de CRH 100µg IV, com coleta de sangue para dosagem de ACTH na drenagem venosa da hipófise (seios petrosos) e no sangue periférico antes e depois do CRH	- Doença de Cushing: gradiente de ACTH no sangue periférico/seio petroso >2:1 (basal) ou >3:1 (após estímulo com CRH); - Lateralização do adenoma hipofisário: concentração de ACTH 40% maior em um seio petroso, comparado ao outro.

A doença de Cushing geralmente cursa com microadenomas e deve ser avaliada com ressonância magnética de hipófise somente após a avaliação bioquímica demonstrando causa ACTH-dependente, pois até 10% dos indivíduos normais podem apresentar imagem sugestiva de microadenoma (incidentaloma hipofisário).

Na síndrome do ACTH ectópico, o paciente deve ser submetido a tomografia computadorizada (ou ressonância nuclear magnética) de pescoço, tórax e abdome, para pesquisa do tumor primário (em 90%, tumor torácico: os mais comuns são carcinóide brônquico e câncer pulmonar de pequenas células). Os carcinoides tímico e pancreático correspondem a 10% dos casos, cada um.

c) Tratamento

A 1^a opção de tratamento para a doença de Cushing é a cirurgia hipofisária; a radioterapia é tratamento de 2^a linha. O tratamento da doença de Cushing exige frequentemente uma abordagem multifatorial, que inclui cirurgia e radioterapia hipofisárias, cirurgia adrenal e/ou tratamento medicamentoso. Na síndrome do ACTH ectópico, deve-se realizar o tratamento específico para a doença de base (remoção do tumor). Casos recorrentes ou refratários podem ser tratados com adrenalectomia bilateral ou com medicamentos bloqueadores da síntese de esteroides adrenais (como o cetoconazol). Após a adrenalectomia bilateral, alguns pacientes com doença de Cushing apresentam aumento do volume do adenoma hipofisário e aumento dos níveis de ACTH, com piora da hiperpigmentação cutânea (síndrome de Nelson).

Na síndrome de Cushing ACTH-independente, a terapêutica consiste na adrenalectomia (uni ou bilateral), com grande possibilidade de remissão.

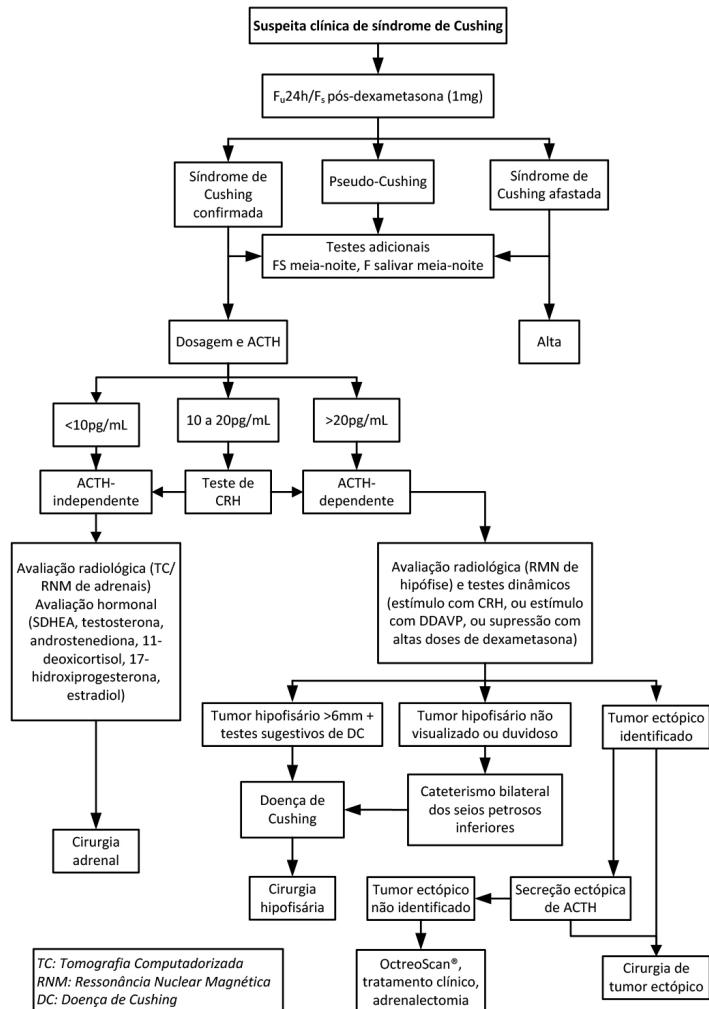


Figura 1 - Investigação diagnóstica do hiper cortisolismo

3. Insuficiência adrenal

Trata-se de deficiência na produção adrenal de glicocorticoides ou glicocorticoides/mineralocorticoides.

Classificação:

- Insuficiência adrenal primária (doença de Addison): disfunção ou destruição do córtex adrenal;
- Insuficiência adrenal secundária: deficiência na secreção hipofisária de ACTH.

Epidemiologia:

A prevalência da doença de Addison é de 0,45 a 11,7 casos para cada 100.000 habitantes; mais comum em mulheres, em idade média de 40 anos; insuficiência secundária é bem mais rara; mais comum em mulheres, tem idade média de 60 anos.

A adrenalite autoimune é a causa mais comum de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos, representando cerca de 80% dos casos. Entretanto, em nosso meio, as causas mais frequentes ainda são infecciosas: tuberculose, paracoccidioidomicose, histoplasmose (mais comuns em pacientes com AIDS ou infecção pelo HIV).

Dentre as causas de insuficiência adrenal secundária (central), a mais comum é a suspensão do uso de corticoides após corticoterapia prolongada.

Causas de insuficiência adrenal		
Causas primárias		
Etiologias	Comentários	
Adrenalite autoimune: isolada ou associada a síndromes poliglandulares autoimunes	Causa mais comum de insuficiência adrenal primária na Europa	
Tuberculose	2ª maior causa de insuficiência adrenal primária no Brasil (17 a 20% dos casos); ainda a principal etiologia em países subdesenvolvidos	
Paracoccidioidomicose	3ª maior causa de insuficiência adrenal primária na América do Sul; em algumas regiões do Brasil (exemplo: interior de São Paulo), a 2ª causa mais comum	
Histoplasmose	Frequente nos Estados Unidos	
AIDS: - Infecções oportunistas; - Drogas; - Metástases.	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose, citomegalovírus, micobacteriose atípica, micoses; - Rifampicina; cetoconazol (inibe a esteroidogênese adrenal); - Linfoma não Hodgkin, sarcoma de Kaposi. 	
Fármacos: - Redução da síntese; - Aumento do clearance.	<ul style="list-style-type: none"> - Cetoconazol, mitotano, metirapona, etomidato; - Rifampicina, fenitoína, fenobarbital. 	
Metástases	Pulmão, mama, linfoma, melanoma, rins, cólon	
Hemorragia/meningococcemia/distúrbios da coagulação	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Waterhouse-Friderichsen; - Uso de anticoagulantes, anticorpos antifosfolípides. 	
Causas secundárias		
Etiologias	Comentários	
Causas adquiridas: - Corticoterapia prolongada; - Neoplasias da região selar; - Cirurgia ou radioterapia; - Trauma crânioencefálico; - Síndrome de Sheehan; - Infecções (por exemplo, tuberculose); - Doenças infiltrativas.	O uso de glicocorticoides em altas doses e/ou por tempo prolongado acaba levando a uma deficiência de ACTH (e CRH), devido ao intenso feedback negativo sobre a hipófise e o hipotálamo. A suspensão abrupta da corticoterapia nesses pacientes poderá desencadear uma crise adrenal, com sério risco de vida caso não seja instituído prontamente tratamento adequado.	
Causas congênitas: - Deficiência isolada de ACTH; - Pan-hipopituitarismo.	A deficiência de fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento embrionário da hipófise (por exemplo, PIT-1, PROP-1, HESX-1) pode causar hipopituitarismo.	

A - Quadro clínico

Os sintomas são bastante inespecíficos: mal-estar, perda de peso, dor abdominal, vômitos, hipotensão, hipoglicemia e depressão.

Na insuficiência adrenal primária, ocorrem hiperpigmentação da pele e das mucosas (por aumento do ACTH) e deficiência associada de mineralocorticoides (hipotensão, hipotensão ortostática, hipovolemia, hiponatremia e hipercalemia) e androgênios adrenais (perda de pilificação axilar e pubiana, diminuição da força muscular entre mulheres; pouco sintomática nos homens, pela presença dos androgênios testiculares).

Na insuficiência adrenal secundária, não há hiperpigmentação nem depleção de volume, desidratação e hipercalemia (secreção normal de aldosterona mediada pela angiotensina II), o que ajuda no diagnóstico diferencial.

Outros possíveis achados incluem hipercalcemia, eosinofilia, neutropenia e linfocitose relativa.

B - Diagnóstico

O 1º exame é o cortisol basal, ou seja, o cortisol sérico colhido às 8 horas da manhã. Se o cortisol basal for inferior a 3mg/dL, estará confirmada a insuficiência adrenal; se estiver acima de 18mg/dL, estará excluída essa possibilidade.

Pacientes que apresentam concentrações intermediárias (de 5 a 18mg/dL) de cortisol basal precisam ser submetidos ao teste da cortrosina (cortisol colhido 30 e 60 minutos após injeção intravenosa ou intramuscular de ACTH 1µg ou 250µg). Nesse teste, valores de cortisol acima de 18mg/dL excluem insuficiência adrenal, enquanto valores abaixo disso confirmam o diagnóstico.

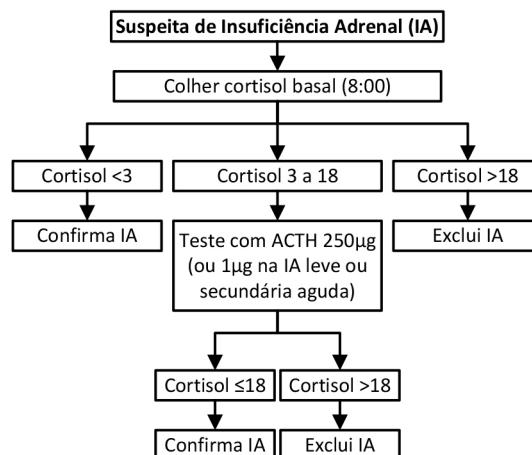


Figura 2 - Investigação da insuficiência adrenal

C - Tratamento

Infusão de solução salina e glicose intravenosa, tratamento dos fatores desencadeantes e reposição parenteral de glicocorticoides. A medicação de escolha é a hidrocortisona, que tem efeito glicocorticoide e mineralocorticoide (inicial: 100mg intravenosos, a cada 8 horas).

No paciente estável, ambulatorial, as doses usuais para reposição crônica são prednisona, 5 a 7,5mg/d, ou hidrocortisona 20 a 30mg/d (divididos em 2 a 3 doses). Mineralocorticoides (fludrocortisona 0,05 a 0,2mg/d) são usados, juntamente com os glicocorticoides, apenas na insuficiência adrenal primária. O sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) 50mg/d pode melhorar a libido, o bem-estar e a pilificação de mulheres com insuficiência adrenal primária, quando usada em conjunto com os anteriores.

Devem-se orientar os pacientes a dobrar a dose de glicocorticoides durante doenças agudas e a sempre carregar uma pulseira ou cartão informativo que contenha o diagnóstico e as orientações.

4. Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo é a causa mais comum de hipertensão arterial secundária (2 a 10% dos hipertensos). A causa mais comum de hiperaldosteronismo primário (70% dos casos) parece ser o hiperaldosteronismo idiopático



com hiperplasia adrenal unilateral ou bilateral, seguido do adenoma adrenal produtor de aldosterona (aldosteronoma ou síndrome de Conn), ou em raros casos por alterações genéticas, como no hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide.

O tratamento do hiperaldosteronismo é cirúrgico (se for um adenoma, unilateral), ou clínico, com espironolactona (nos casos de hiperaldosteronismo idiopático ou adenoma bilateral). O tratamento reduz a pressão arterial em quase 100% dos casos, entretanto apenas 50% alcançam cura da hipertensão.

Quadro clínico

- A maioria dos pacientes é assintomática e detectada apenas por testes bioquímicos de rotina;
- A hipertensão arterial (às vezes grave) é o principal achado, podendo ocorrer em jovens, e pode cursar com cefaleia e palpitações;
- Hipocalémia está presente em menos de 50% dos casos;
- Em casos graves, pode haver poliúria, cãibras, alcalose metabólica e, raramente, rabdomiólise, quadriparese e fibrilação ventricular;
- Caracteristicamente, não há edema.

Screening

- 1º exame: relação entre Concentração de Aldosterona Plasmática (CAP) e Atividade de Renina Plasmática (ARP), caracteristicamente >20 (ou 27, de acordo com um estudo brasileiro), especialmente na presença de aldosterona $>12\text{ng/dL}$. Relação CAP/ARP >50 apresenta alta acurácia e especificidade;
- Confirmação do diagnóstico: testes dinâmicos: sobrecarga de sódio por via oral ou infusão intravenosa de solução salina, fludrocortisona ou captopril;
- Localização do tumor: TC de abdome é o método de escolha.

5. Feocromocitoma

Os feocromocitomas são tumores de origem neuroendócrina, que produzem, armazenam, metabolizam e secretam catecolaminas, sendo que a maioria desses tumores está localizada na medula adrenal (70 a 90%). É uma causa rara de hipertensão arterial (<1%). A “regra dos 10” é uma forma fácil de memorizar as características do tumor (Tabela a seguir), embora não seja exata (na verdade, são raros os casos de feocromocitoma sem hipertensão, e até 25% dos casos são familiares). As síndromes genéticas associadas ao feocromocitoma são NEM-2A, NEM-2B, neurofibromatose tipo I, síndrome de von Hippel-Lindau e paraganglioma cervical hereditário.

“Regra dos 10”

- 10% são familiares;
- 10% ocorrem na infância;
- 10% são bilaterais;
- 10% são extra-adrenais (paragangliomas);
- 10% dos extra-adrenais são extra-abdominais;
- 10% não apresentam hipertensão;
- 10% são malignos;
- 10% recidivam após o tratamento.

A hipertensão arterial do feocromocitoma pode ser constante (60% dos casos) ou ocorrer de forma paroxística, e a sua tríade clássica (sudorese, palpitações e cefaleia) é altamente sugestiva, mas ocorre na minoria dos pacientes.

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de catecolaminas e metanefrinas na urina de 24 horas, ou, se disponível, pela dosagem de metanefrinas plasmáticas. Ácido vanil mandélico não deve ser utilizado, devido à baixa sensibilidade do teste, embora seja altamente específico. Valores discretamente aumentados devem ser confirmados por testes dinâmicos (com glucagon ou clonidina).

A TC tem sensibilidade de 90 a 100% para tumores intra-adrenais. A RMN tipicamente mostra hiperintensidade de sinal em T2. Em casos selecionados, a cintilografia com metaiodobenzilguanidina ou o pentreotida marcado (OctreoScan®) pode ser útil.

A adrenalectomia é a terapêutica de escolha. É obrigatório o preparo do paciente no pré-operatório (profilaxia de instabilidade hemodinâmica), usando-se alfabloqueadores adrenérgicos (prazosina, doxazosina) por, pelo menos, 14 a 21 dias e expansão do volume plasmático com salina. Betabloqueadores podem ser usados, mas só após o início de alfabloqueadores, pelo risco de efeito paradoxal (piora da hipertensão) se usados isoladamente.

6. Tumores e massas adrenais

A principal causa das massas adrenais são os adenomas do córtex adrenal (40% dos casos), que geralmente são pequenos (menores do que 3cm em diâmetro) e não funcionantes (no entanto, até 1/3 pode produzir cortisol, e 2%, aldosterona). Metástases para as adrenais são a 2ª causa mais frequente de massas adrenais (60% bilaterais), principalmente de pulmão e mama.

Deve-se responder a 2 perguntas na avaliação diagnóstica de uma massa adrenal:

- 1 - É maligno?
- 2 - É funcionante?

Investigação dos incidentalomas adrenais	
Exames	Comentários
Tamanho do tumor à TC	- Tumores >6cm: alto risco de malignidade; - Tumores <4cm: provavelmente benignos.
Densidade do tumor à TC	Densidade >10 unidades Hounsfield (UH) pré-contraste ou >35HU pós-contraste que sugerem malignidade
Aspecto do tumor à TC	Sugestivo de malignidade: extensas áreas de necrose, hemorragia, margens irregulares ou invasão
SDHEA (sulfato de deidroepiandrosterona)	Aumentados em alguns tumores malignos, mas não nos benignos
Teste de supressão do cortisol com 1mg de dexametasona	Valor <1,8µg/dL, que afasta hipercortisolismo (Cushing)
Metanefrinas livres e catecolaminas (urinárias e/ou plasmáticas)	Valores normais que afastam feocromocitoma
Relação CAP/ARP	Relação <20 que afasta hiperaldosteronismo
Biópsia da massa adrenal por punção guiada	Nas lesões adrenais malignas, capaz de ajudar a diferenciar se o foco é primário (carcinoma adrenal) ou secundário (metástase)

Tumores funcionantes (20%) ou sugestivos de malignidade (<5%) devem ser ressecados. Os demais casos podem ser acompanhados com observação clínica, exames laboratoriais e tomografia realizados periodicamente.

61

Doenças das paratireoides

1. Fisiologia

A hipocalcemia e a hiperfosfatemia estimulam a secreção rápida do paratormônio (PTH), cujas ações estão especificadas na Tabela a seguir.

A vitamina D é produzida na pele em resposta à exposição à luz solar, mas também pode ser obtida da dieta (pequenas quantidades, em peixes de água marinha, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau). É convertida em 25-hidroxivitamina D no fígado e, posteriormente, em 1,25-diidroxivitamina D nos rins. Esta última é a forma ativa, que estimula a absorção de cálcio e fósforo pelo intestino e a formação óssea.

Ações biológicas do PTH	
Rins	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da reabsorção de cálcio no túbulo distal; - Redução da reabsorção de fósforo nos túbulos proximais e distais; - Estímulo da enzima alfa-1-hidroxilase, com aumento da síntese da 1,25-diidroxivitamina D nos túbulos proximais.
Ossos	<ul style="list-style-type: none"> - Forte estímulo à reabsorção óssea; - Estímulo leve/moderado à formação óssea; - Aumento da liberação de cálcio e fósforo para o sangue; - Estímulo direto à proliferação e à diferenciação de osteoblastos; - Estímulo à produção de RANKL e M-CSF pelos osteoblastos; - Estímulo (indireto, via RANKL) à atividade reabsortiva dos osteoclastos; - Inibição da apoptose dos osteoblastos e dos osteoclastos.



2. Hiperparatireoidismo

Primário	Anormalidade intrínseca das glândulas, levando a excesso de PTH e consequente hipercalcemia (é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais, 2 a 3 vezes mais comum no sexo feminino)
Secundário	Resposta fisiológica (normal) de elevação do PTH, decorrente de uma hipocalcemia preexistente (por exemplo, por deficiência de vitamina D)
Terciário	Persistência da secreção excessiva de PTH encontrada no hiperparatireoidismo secundário, mesmo após a resolução da causa inicial da hipocalcemia (exemplo: insuficiência renal crônica)

3. Hiperparatireoidismo primário

A - Introdução

a) Causas

Adenoma (85 a 90% dos casos), hiperplasia difusa (10 a 20%), carcinoma (1 a 2%). O adenoma acomete principalmente mulheres de meia-idade; a maioria é descoberta em screening. O carcinoma associa-se a mutações do HPRT-2 e costuma causar hipercalcemia mais severa.

b) Efeitos do PTH

Aumento da reabsorção de cálcio e da excreção de fósforo pelos rins e aumento da síntese de 1,25-diidroxivitamina D (e consequente aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo); aumento da reabsorção óssea.

c) Manifestações clínicas

Atualmente, a maioria dos casos é assintomática, pois a hipercalcemia é detectada precocemente por exames bioquímicos de rotina. Sintomas gerais atribuíveis à hipercalcemia, às alterações ósseas (decorrentes da absorção exagerada de osso cortical) e às sequelas da hipercalcemia crônica (sobre os rins) incluem fraqueza, letargia, anorexia, náuseas, obstipação, poliúria e polidipsia. As consequências mais graves são a osteoporose e a litíase renal. Nefrolitíase recorrente é a manifestação renal mais característica do hiperparatireoidismo primário, encontrada em 15 a 20% dos casos.

d) Doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo

Osteite fibrosa cística (reabsorção subperiosteal principalmente das falanges, cistos ósseos, osteoclastomas – “tumores marrons” –, imagem de crânio “em sal e pimenta”), fraturas patológicas e osteoporose (principalmente no osso cortical).

e) Acometimento renal

Nefrolitíase (excreção urinária de cálcio elevada) severa e precoce; nefrocalcinose, com depósitos de cálcio no epitélio tubular renal; doença tubular renal; *diabetes insipidus nefrogênico*.

f) Outras manifestações

Calcificações nos gânglios da base (síndrome extrapiramidal) e nos olhos (catarata, ceratopatia), úlceras pépticas, pancreatite (pela hipercalcemia). Hipertensão arterial é observada em 50% dos pacientes. Descrevem-se aumento da mortalidade cardiovascular por arritmias (encurtamento do intervalo QT), hipertrfia de ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca.

B - Avaliação laboratorial

A rotina diagnóstica inclui dosagem sérica de cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina, PTH intacto, 25-hidroxivitamina D e creatinina. O quadro típico é o de hipercalcemia e hipofosfatemia, associadas ao aumento de fósforo, cálcio e AMP cíclico na urina de 24 horas (com função renal normal).

O cálcio total deve ser sempre interpretado juntamente com a albumina sérica, pois o cálcio diminui 0,8mg/dL a cada 1g/dL de albumina abaixo do normal. Uma alternativa é a avaliação do cálcio iônico, mas só é confiável se dosado rapidamente após a coleta.

O PTH geralmente está aumentado, mas pode estar normal em 10% dos casos. Anemia e aumento de VHS são vistos em 50% dos casos, e pode haver acidose hiperclorêmica em casos graves.

C - Diagnóstico diferencial

O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes jovens e ambulatoriais. Entre idosos ou internados, a causa mais comum é a hipercalcemia da malignidade (Tabela a seguir).

Mecanismos	Tipos de câncer associados	Comentários
Secreção do peptídio relacionado ao PTH (PTHrP)	Carcinomas escamosos de pulmão, pescoço e colo uterino	Conhecida como "hipercalcemia humorada malignidade" (é a forma mais comum de hipercalcemia associada ao câncer)
Lise óssea localizada	Mieloma múltiplo e metástases de câncer de mama	Conhecida como "hipercalcemia osteolítica local"; 2º tipo mais comum
Secreção de vitamina D (calcitriol)	Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin	Rara
Secreção de PTH pelo tumor	Ovário, pulmão, tireoide, timo	Rara

Elevação discreta do PTH, com cálcio e fósforo normais ou discretamente reduzidos, é altamente sugestiva de deficiência de vitamina D com hiperparatireoidismo secundário, um quadro bastante comum entre idosos, encontrado em 40 a 70% de indivíduos com mais de 60 anos. A dosagem de 25-hidroxivitamina D <20ng/mL define o diagnóstico. Outra causa comum de hiperparatireoidismo secundário ou terciário é a doença renal crônica, com filtração glomerular <45 a 60mL/min/1,73m².

As várias causas de hipercalcemia estão apresentadas na Tabela a seguir:

Causas de hipercalcemia	
Hiperparatireoidismo primário	
- Adenoma;	
- Hipertrofia;	
- Carcinoma;	
- Neoplasia endócrina múltipla.	
Hipercalcemia da malignidade	
- Humoral;	
- Osteolítica local.	
Medicações	
- Intoxicação por vitamina D;	
- Intoxicação por vitamina A;	
- Diuréticos tiazídicos;	
- Teofilina;	
- Lítio;	
- Síndrome leite-álcali (consumo excessivo de antiácidos).	
Doenças granulomatosas	
- Sarcoidose;	
- Tuberculose;	
- Paracoccidioidomicose;	
- Beriliase;	
- Wegener;	
- <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	
Outras doenças endócrinas	
- Hipertireoidismo;	
- Insuficiência adrenal;	
- Feocromocitoma;	
- Insulinoma.	
Causas raras	
- Síndrome de Williams;	
- Condrodisplasia metafísaria de Jansen.	
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	
Imobilização prolongada	
Insuficiência renal crônica (com hiperparatireoidismo terciário)	

D - Tratamento

As indicações de tratamento do hiperparatireoidismo primário estão apresentadas na Tabela a seguir. Devido a esses critérios, cerca de metade dos pacientes não necessita de terapêutica imediata. O tratamento de escolha é a

remoção cirúrgica da(s) glândula(s) afetada(s). A cintilografia com sestamibi pré-operatória pode auxiliar na localização das paratireoides e é considerada o padrão-ouro para esse fim.

A calcemia deve ser avaliada de 2 a 4 vezes por dia, no pós-operatório imediato, pois pode haver hipocalcemia transitória pelo aumento da deposição de cálcio nos ossos (síndrome da fome óssea).

Nos casos de sucesso do tratamento, há queda imediata de pelo menos 50% no nível sérico do PTH no pós-operatório imediato, e a massa óssea aumenta significativamente (de 5 a 10% no 1º ano).

Outras opções de tratamento (em pacientes de alto risco cirúrgico) são o cinacalcete (calcimimético, inibidor da secreção de PTH) e os bisfosfonatos.

Indicações para tratamento cirúrgico no hiperparatireoidismo primário

- Presença de manifestações clínicas:
 - Nefrolitíase;
 - Doença óssea evidenciável à radiografia;
 - Doença neuromuscular clinicamente evidente;
 - Sintomas de hipercalcemia (poliúria, polidipsia, depressão, fadiga);
 - Episódio prévio de hipercalcemia severa com risco de morte.
- Cálcio sérico total $>1mg/dL$ acima do limite superior do normal;
- Hipercalciúria ($>400mg/24$ horas) associada a cálculo renal rico em cálcio;
- Clearance de creatinina $<60mL/min$;
- Densidade mineral óssea baixa ou em declínio:
 - Abaixo de -2,5 desvios-padrão comparada à de adultos jovens do mesmo sexo (escore T);
 - Abaixo de -2 desvios-padrão comparada a mesma idade e sexo (escore Z);
 - Fratura prévia por fragilidade óssea;
 - Declínio progressivo da densidade mineral óssea;
 - Possivelmente: mulheres na pós-menopausa.
- Idade <50 anos;
- Dúvidas quanto à possibilidade de monitorização adequada:
 - Desejo do paciente quanto ao tratamento cirúrgico;
 - Acompanhamento clínico em longo prazo difícil ou improvável;
 - Doença coexistente que contribua para ou confunda a detecção da progressão do hiperparatireoidismo.

4. Hipercalcemia severa

A hipercalcemia grave (calcemia $>14mg/dL$ ou presença de sintomas importantes) deve ser tratada urgentemente para a redução rápida do cálcio, e a 1ª medida é a hidratação vigorosa (2 a 4L de solução salina/d), para promover a calciurese. Furosemida pode aumentar a excreção de cálcio, mas deve ser usada somente por pacientes hidratados. Bisfosfonatos (pamidronato intravenoso) podem normalizar o cálcio em 2 a 3 dias. Calcitonina pode levar à redução mais rápida da calcemia (<24 horas), mas perde efeito em poucos dias (taquifilaxia) e tem alto custo. Corticoides podem ser úteis na intoxicação por vitamina D, sarcoidose ou nas neoplasias responsivas a corticoides. Diálise é indicada aos casos mais graves.

5. Hipoparatireoidismo

Deficiência de secreção ou ação do PTH, levando a hipocalcemia, hiperfosfatemia e redução da 1,25-diidroxivitamina D. Na falta de secreção de PTH (doença primária das paratireoides), este se encontra baixo ou inadequadamente normal. Na urina de 24 horas, observamos redução de cálcio, fósforo e AMP cíclico.

A causa mais comum é a iatrogênica (dano às paratireoides por cirurgia ou irradiação cervical). Hipoparatireoidismo permanente ocorre em até 1% das tireoidectomias.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH aumentado sugerem um quadro de resistência dos órgãos-alvo à ação do PTH (pseudo-hipoparatireoidismo).

No diagnóstico diferencial, é importante lembrar-se da deficiência primária de vitamina D, que pode cursar com hipocalcemia, mas apresenta fósforo baixo e PTH normal ou discretamente elevado (hiperparatireoidismo secundário).

Causas de hipoparatireoidismo

Ausência de paratireoides ou de PTH

- Pós-operatório: tireoidectomia; paratireoidectomia; laringectomia + radioterapia;
- Congênita: síndrome de DiGeorge (gene CATCH22); hipoparatireoidismo autossômico ou ligado ao X; síndrome poliglandular autoimune tipo I (gene AIRE); mutações no gene do PTH; mitocondriopatias; síndrome de Barakat (gene GATA3);
- Infiltrativa: hemocromatose; doença de Wilson; metástases; amiloidose;
- Pós-ablação tireoidiana com iodo radioativo.

Secreção diminuída de PTH

Hipomagnesemia e hipermagnesemia; alcalose respiratória; mutações ativadoras do receptor de cálcio (CaR)

Resistência ao PTH

Hipomagnesemia; pseudo-hipoparatiroidismo I e II (gene GNAS1)

Causas de hipocalcemia

- Hipoparatiroidismo;
- Deficiência de vitamina D (baixa exposição solar, baixa ingestão de vitamina D, síndromes disabsortivas, doença hepática ou renal);
- Resistência à ação do PTH (pseudo-hipoparatiroidismo, hipomagnesemia);
- Uso de medicações:
 - Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital);
 - Antituberculosos (isoniazida, rifampicina).
- Insuficiência renal crônica;
- Insuficiência hepática;
- Causas genéticas:
 - Deficiência de alfa-1-hidroxilase (raquitismo dependente de vitamina D tipo I);
 - Resistência à vitamina D (raquitismo dependente de vitamina D tipo II).
- Síndrome da fome óssea;
- Uso de quelantes de cálcio (foscarnete, fósforo, EDTA, fluoreto);
- Infecção aguda pelo HIV;
- Hipocalcemia transitória neonatal;
- Pancreatite aguda grave;
- Doença crítica (choque, sepse grave, queimaduras).

A - Quadro clínico

São manifestações de hiperexcitabilidade neuromuscular, decorrentes da hipocalcemia: parestesias periorais, nas mãos e nos pés, cãibras frequentes e tetanias. Encontram-se sinais de Chvostek (a percussão do nervo facial no seu trajeto, logo abaixo do arco zigomático e anteriormente ao pavilhão auditivo, provoca contração involuntária dos músculos faciais; é inespecífico, presente em 10% dos indivíduos normais) e de Troussseau (oclução da circulação para o membro superior usando um manguito, insuflado, 20mmHg, acima da pressão arterial sistólica durante alguns minutos, desencadeia um espasmo do carpo, chamado "mão de parteiro"). A intensidade dos sintomas depende muito da velocidade com que a hipocalcemia se instala. A hipocalcemia severa de instalação aguda pode causar convulsões e laringoespasmo.

Cronicamente, leva a calcificações nos gânglios da base (parkinsonismo) e cristalino (catarata). Outras manifestações incluem pseudopapiledema e hipoplasia de esmalte dentário.

Além das alterações laboratoriais (cálcio baixo, fósforo alto, 1,25-diidroxivitamina D baixa, PTH baixo ou ausente), pode haver aumento do intervalo QT e, raramente, arritmias ventriculares.

B - Tratamento

O tratamento crônico do hipoparatiroidismo baseia-se na reposição de cálcio (1,5 a 3g de cálcio elementar, em doses divididas, geralmente após as refeições) e vitamina D (na forma de calcitriol, 0,5 a 2µg/d em doses fractionadas). É importante salientar que, no hipoparatiroidismo, o PTH não está presente para fazer a conversão renal da vitamina D em calcitriol (sua forma ativa), portanto nesses casos devemos, obrigatoriamente, usar o composto já ativado (calcitriol).

A meta do tratamento é manter a calcemia no limite inferior do normal, evitando a hipercalcúria, e reduzir o fósforo para <6mg/dL. O risco de calcificações de tecidos moles está aumentado quando o produto cálcio x fósforo sérico é superior a 50 a 70.

6. Hipocalcemia severa

A hipocalcemia aguda sintomática ou severa (cálcio <7,5mg/dL) é uma emergência e deve ser prontamente tratada com reposição de cálcio por via parenteral com gluconato de cálcio 10%, 1 ampola = 90mg de cálcio elementar, 1 a 2 ampolas intravenosas, diluídas em solução glicosada a 5% em 10 a 20 minutos, seguidas de infusão contínua de 0,5 a 1,5mg/kg/h de cálcio elementar, até que a reposição oral seja efetiva em manter a calcemia normal.



MEDCEL



INFECTOLOGIA

62

Imunologia - noções gerais e aplicações em Infectologia

1. Definições básicas em Imunologia

Itens	Definições
Hospedeiro	<ul style="list-style-type: none"> - Organismo que serve de passagem para o agente invasor; - Definitivo: parasita atinge a maturidade ou passa sua fase sexuada; - Intermediário: parasita se encontra em forma larvária ou assexuada.
Resistência	É a defesa de um organismo contra um invasor, onde o organismo impede a difusão ou a multiplicação de agentes infecciosos que o invadiram.
Suscetibilidade	É a ausência de resistência, causando danos pelo micro-organismo. Qualquer indivíduo não resistente a determinado micro-organismo é suscetível.
Resistência natural	Ocorre resistência a determinada invasão, independente de anticorpos específicos.
Indivíduo imune	É aquele com anticorpos protetores específicos ou imunidade celular em consequência de uma infecção ou imunização anterior.

2. Tipos de imunidade

A imunidade é dividida em 2 tipos: inata e adquirida. A imunidade adquirida pode ser:

Passiva	<ul style="list-style-type: none"> - Humoral; - Curta duração (de alguns dias a vários meses); - Obtida naturalmente, por transferência de mãe para filho, ou artificialmente, pela inoculação de anticorpos protetores específicos.
	<ul style="list-style-type: none"> - Duradoura; - Adquirida naturalmente, depois de uma infecção com ou sem manifestações clínicas, ou artificialmente, mediante a inoculação de frações ou produtos do agente infeccioso, do próprio agente (morto ou atenuado) ou de suas variantes;
	<ul style="list-style-type: none"> - Depende da imunidade celular, que é conferida pela sensibilização de linfócitos T, e da imunidade humoral, que se baseia na resposta aos linfócitos B.

A - Resposta imune inata

- É a 1ª linha de defesa do corpo e se refere a respostas imunes que estão presentes desde o nascimento e não desenvolvidas ou adaptadas como resultado de uma exposição a micro-organismos. É feita principalmente por linfócitos NK (*Natural Killers*), polimorfonucleares, monócitos, células dendríticas e macrófagos;
- A resposta imune inata é a responsável pelos leucócitos se moverem rapidamente para o local da invasão;

Componentes da resposta imune inata

<ul style="list-style-type: none"> - Barreira física (junções entre as células da pele, epitélio e membranas mucosas); - Enzimas presentes no epitélio e células fagocíticas (por exemplo: lisossomo); - Proteínas do soro relacionadas a inflamação (sistema complemento, proteína C reativa, lectinas e ficolinas); - Peptídeos antimicrobianos (defensinas, catelicidinas, entre outros) nas superfícies de células e em grânulos de fagócitos; - Receptores celulares que percebem a presença de micro-organismos e promovem o desenvolvimento de uma resposta de defesa (receptores <i>toll-like</i>); - Fagócitos (neutrófilos, monócitos, macrófagos).
<ul style="list-style-type: none"> - As células fagocíticas (células dendríticas, polimorfonucleares e os macrófagos) englobam os invasores na tentativa de aniquilá-los por meio de fagocitose;

- O complexo de histocompatibilidade migra para a superfície da célula para ser apresentado ao receptor cognato de célula T. Esse mecanismo (chamado de apresentação de抗原) é o que vai garantir o elo com a resposta adquirida e produzir memória imunológica ao invasor;
- Em 4 horas ocorre a produção de citocinas pelos polimorfonucleares, linfócitos NK ou macrófagos após a ativação dos receptores *toll-like*;
- TNF-alfa e IL-6 são as citocinas que têm papel mais importante na pró-inflamação.

B - Resposta imune adquirida (adaptativa)

- Os componentes dessa resposta serão os linfócitos e seus produtos. Os linfócitos T regulam as atividades das células B, células T e outras células que participam da resposta imune. Eles atuam fornecendo ajuda para a produção de anticorpos pelas células B (resposta imune humoral) e são os efetores da imunidade celular antígeno específica. A resposta imune celular é importante essencialmente na eliminação de patógenos que se replicam no ambiente intracelular (vírus, micobactérias e alguns tipos de bactérias) e na eliminação de células com diferenciação aberrante (neoplasias, por exemplo). A resposta celular também atua nas reações de rejeição de enxertos e está envolvida em respostas autoimunes celulares assim como em reações alérgicas do tipo IV;
- Antígeno é o nome da substância estranha que desencadeia todo o processo de adaptação e memória ao invasor;
- A principal forma de defesa do organismo na imunidade adquirida é a produção de anticorpos. As variações nas cadeias pesadas de anticorpos formarão diferentes imunoglobulinas:
 - IgM: papel importante na ação das infecções agudas;
 - IgG: importante na resposta a doenças prévias;
 - IgA: papel fundamental nas alergias alimentares;
 - IgD: papel-chave na sinalização celular;
 - IgE: desencadeia eosinófilos e resposta alérgica.

Funções dos anticorpos

- Bloqueio e neutralização;
- Ativação do complemento;
- Opsonização;
- Citotoxicidade celular dependente de anticorpos.

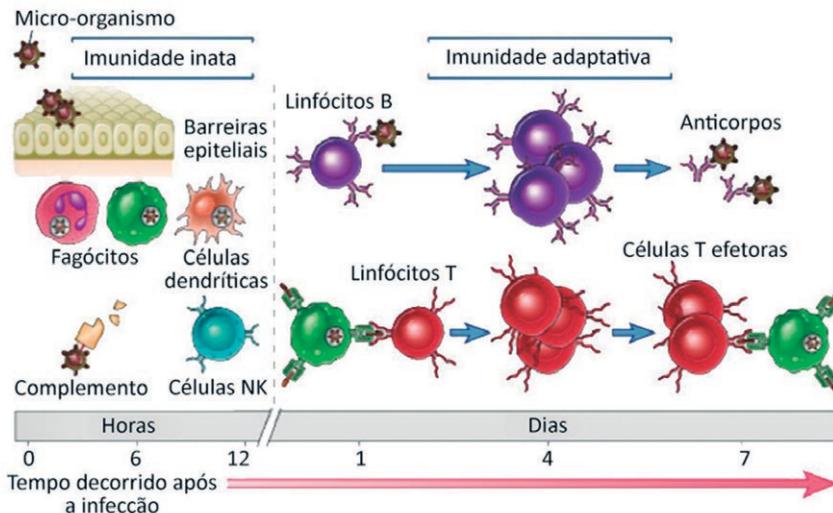


Figura 1 - Tempo de resposta nas imunidades inata e adaptativa

3. Imunodeficiências

A história familiar é o ponto mais importante de ligação para desconfiar de uma imunodeficiência, associada a infecções de repetição.

Imunodeficiências e características principais	
Deficiência de IgA	<ul style="list-style-type: none"> - Imunodeficiência hereditária mais prevalente; - Infecções pulmonares de repetição, sinusites, atopias; - Hipersensibilização por antígenos alimentares.
Agamaglobulinemias	<ul style="list-style-type: none"> - Início dos sintomas de 6 a 9 meses; - Sinusites, pneumonias e otite média de repetição; - Bronquiectasia como a principal complicaçāo.
Síndrome da hiperimunoglobulina M	<ul style="list-style-type: none"> - Principalmente em meninos; - Infecção comum por <i>Pneumocystis jiroveci</i>.
Imunodeficiência comum variável	<ul style="list-style-type: none"> - Entre 15 e 25 anos; - Semelhante à deficiência de IgA.
Deficiência de subclasses de IgG	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de IgG1, IgG2, IgG3; - Pode não levar a aumento de infecções (exceto a de IgG1, que é rara, no entanto).
Imunodeficiências seletivas	Há deficiência de defesa contra apenas 1 tipo de patógeno.
Defeitos combinados de células T e células B	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de todas as Ig's; - Necessidade de reposição de Ig's frequentemente.
Malignidades	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição de células B ou supressão de anticorpos; - Aumento de tumores de células sanguíneas, como leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia de Waldenström e mieloma múltiplo.

4. Imunidade mediada por células

- **Linfócitos T:** reconhecem o antígeno e promovem o gatilho específico na aniquilação do invasor;
- **Linfócitos T CD4:** desencadeiam citocinas que estimulam macrófagos e células B para destruição. O CD4 também recruta outras células como neutrófilos e monócitos para este papel;
- **Linfócito T CD8:** secreta proteínas líticas que destroem as células infectadas. A soma entre as 2 ações é que faz a função efetiva das células T.

As células T CD4 normalmente se diferenciam em células chamadas T-*helper* (Th). Elas têm ações diferentes em uma infecção e são Th1, Th2, Th17, células T regulatórias e células T foliculares *helper*. Cada uma produz diferentes citocinas.

As células Th1 são os efetores da imunidade contra bactérias e protozoários intracelulares, como a *Salmonella*. As células Th2 são os efetores da imunidade contra parasitas extracelulares, como os helmintos.

Principais diferenças entre as respostas celulares Th1 e Th2		
	Th1	Th2
Tipo de células principais	<ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos; - Células T CD8. 	<ul style="list-style-type: none"> - Células B; - Eosinófilos; - Mastócitos.
Citocinas produzidas	<ul style="list-style-type: none"> - Gama interferona e TNF-beta; - IL-2 e IL-10. 	São produzidas IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13.
Tipos de imunidade observada	<p>Imunidade celular: aumenta a eficácia de aniquilação de macrófagos e a proliferação de células T CD8, além de promover a produção de IgG e a opsonização de anticorpos.</p>	<p>Imunidade humoral: estimula a proliferação das células B, para induzi-las a se diferenciarem, e aumenta a neutralização de anticorpos (IgG, IgM, IgA e IgE).</p>

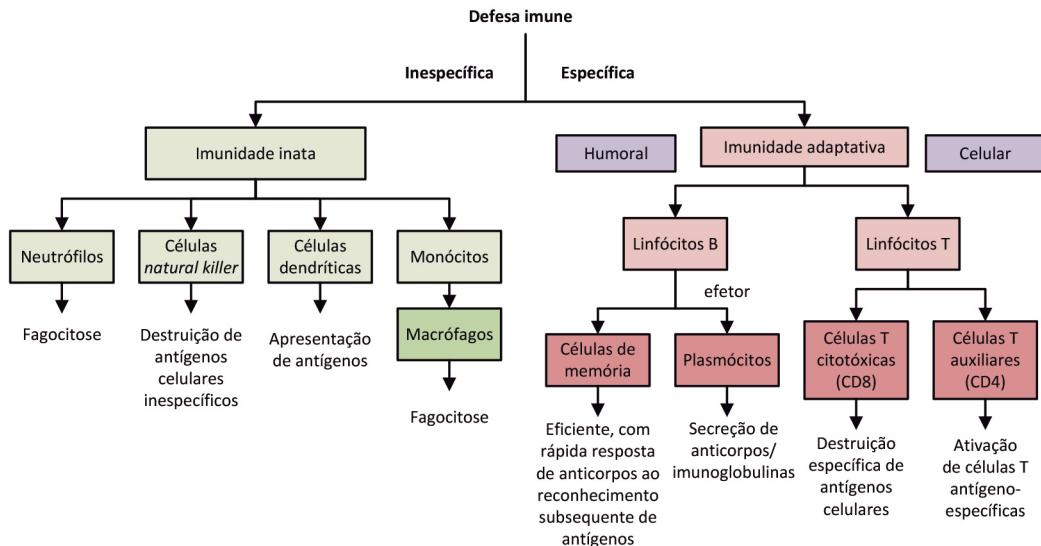


Figura 2 - Resumo dos tipos de respostas imunes

63

Patogênese do HIV e AIDS

1. Etiologia

A - Vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), pertencente à família dos retrovírus humanos, é um vírus RNA caracterizado pela presença da enzima transcriptase reversa, que permite a transcrição do RNA viral em DNA, podendo, a partir do momento em que se apresenta como DNA, integrar-se ao genoma da célula hospedeira e proceder à replicação viral utilizando as organelas celulares.

B - HIV-1 e HIV-2

HIV-1	É responsável pela maioria das infecções no mundo. As terapias antirretrovirais são feitas para ele, assim como a maioria dos exames de identificação, como ELISA e western blot. É mais agressivo, evoluindo para óbito com mais frequência.
HIV-2	Existente quase exclusivamente na África, o vírus tem evolução lenta, mas péssima resposta à terapia antirretroviral existente, sendo muito difícil o tratamento. No Brasil, por Lei, sempre que é solicitada sorologia para HIV, os 2 tipos são testados, mas não há casos descritos recentes desse tipo de infecção. Não é importante, do ponto de vista de provas de Residência Médica, pela baixa prevalência no Brasil.

C - Estrutura morfológica do vírus

O genoma do HIV contém genes para 3 proteínas estruturais básicas e, no mínimo, 5 outras proteínas regulatórias (que incluem glicoproteínas de membrana). Existem ainda genes acessórios, com relativa importância.

Genes	Funções
Gag	O termo significa grupo antigenônico. Junto com o gene env, codifica para as glicoproteínas da membrana viral e para a cápsula do núcleo viral.
Pol	O termo significa "polimerase". Faz codificação para transcriptase reversa e para outras enzimas.
Env	O termo significa "envelope". A diversidade genética é dada pela mutação frequente das proteínas do envelope, o que dificulta a produção de vacinas.
Genes acessórios	São 6 genes: vif, vpu, vpr, tat, rev e nef. Aumentam a complexidade genética e, com isso, a dificuldade de vacinas. No caso do tat e do rev, são proteínas reguladoras que se acumulam no núcleo e se ligam a regiões definidas do RNA viral.

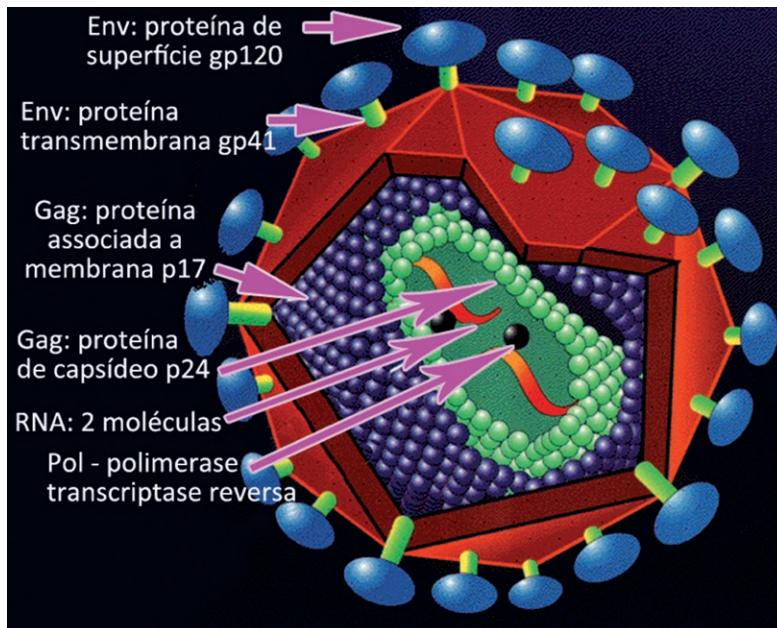


Figura 1 - Estrutura morfológica do HIV: observar que as moléculas foram relacionadas aos tipos de genes

A estrutura morfológica mostra, em cada vírus, 72 complexos glicoproteicos, que ficam integrados a uma membrana proteica. Com relação às proteínas, seguem as suas funções:

Proteínas	Características
Gp120	Glicoproteína externa, podendo ser detectada no soro ou no tecido linfático dos infectados, exatamente pela característica de ser externa; como aparece antes dos anticorpos, hoje existem exames que detectam especificamente essa proteína no diagnóstico recente do HIV.
Gp41	Trata-se de glicoproteínas transmembranares, que ficam interligadas com a gp120.
P17	É a proteína da matriz, presa ao interior da membrana lipoproteica viral.
Antígeno p24	Está presente no núcleo.
P66	É a transcriptase reversa.

2. Patogênese

A infecção pelo HIV leva a quadros de infecção, principalmente em células que expressam o antígeno CD4, ao qual o vírus se une. Para que o vírus entre, é necessário haver receptores dele para promover essa entrada, que podem ser de 2 tipos, CXCR4 ou CCR5. O mais frequente é o CCR5. Pode acontecer de haver infecção ainda no epitélio, por meio das células de Langerhans, e o vírus já entrar em célula infectada.

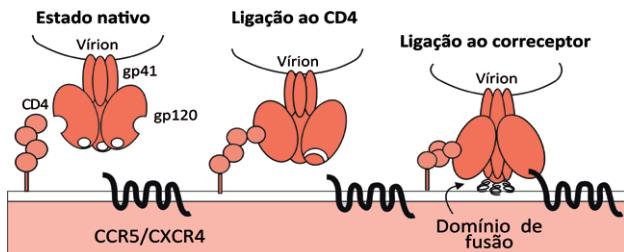


Figura 2 - Aspecto da ligação do vírus ao linfócito: observar as 3 fases da ligação – o estado nativo, a ligação propriamente dita e a ligação ao correceptor, no domínio de fusão

Fonte: Adaptado de Sierra, S. et al., J. Clin. Virol., 2005.

Após a ligação aos receptores de membrana e a fusão à célula hospedeira, o vírus sintetiza DNA a partir das suas moléculas de RNA (transcrição reversa). O DNA pró-viral integra o material genético da célula, que passa a ser transcrito com a maquinaria enzimática celular, o que culmina na produção de proteínas virais. Novos vírions são montados a partir dessas proteínas e, a seguir, são exocitados por meio da membrana celular, da qual levam fragmentos para a composição do envelope viral. As porosidades formadas na membrana levam à morte celular.

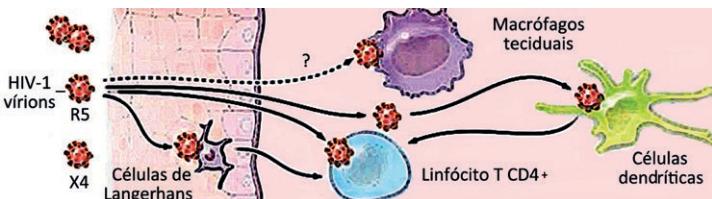


Figura 3 - Patogênese da penetração viral por meio de uma relação sexual (epitélio peniano ou da endocérvice): observar que o vírus necessita de receptores específicos expressados (R5 ou X4) para entrar. Isso vai ser importante no momento de discutirmos o mecanismo de ação de drogas antirretrovirais. A entrada pode se dar pelo próprio vírus ou por célula de Langerhans, que é contaminada ainda no epitélio. Ainda é obscuro se os macrófagos teciduais seriam infectados primariamente. O certo é que, além de linfócitos T CD4, células dendríticas e linfócitos B também são infectados

Fonte: Cohen, 2011.

O ciclo de vida do vírus no corpo é definido de acordo com as fases, desde o momento da ligação até a replicação viral. A Tabela a seguir explica as fases e tem números relacionados à Figura 4, em seguida:

Fases	Número da descrição na Figura 4	Descrição
Ligação	1	O vírus se acopla à célula, geralmente por meio dos receptores CCR5 ou CXCR4.
Fusão	2	Neste momento, ocorre a fusão da membrana viral com a da célula hospedeira.
Descompressão	2	Liberam-se genes e enzimas virais dentro do citoplasma do hospedeiro.
Transcrição reversa	3	Forma-se fita de DNA viral a partir do RNA.
Integração genômica	4	Ocorre integração do DNA viral com o DNA do hospedeiro. A partir deste ponto, considera-se que a célula (e, consequentemente, o corpo humano) está infectada pelo vírus. A enzima integrase é utilizada.
Replicação genômica	--	O DNA da célula é utilizado para produzir material genético viral.
Síntese proteica	5	O ribossomo da célula é utilizado para a produção de proteínas virais. A enzima protease é utilizada.
Formação de novos vírus	6	Com proteína e material genéticos produzidos, novas cápsulas são sintetizadas e novos vírus são liberados na circulação.



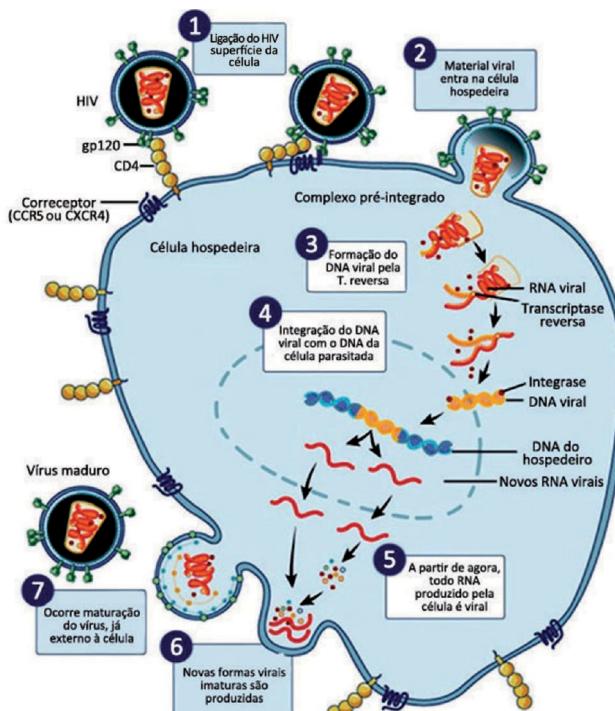


Figura 4 - Ciclo de entrada do vírus HIV

64

Infecção pelo HIV e AIDS

1. Epidemiologia

Infectados

- Pontos importantes do Boletim Epidemiológico de dezembro de 2016:
 - Há crescimento da doença entre 15 e 25 anos, grupo que não viveu a epidemia importante de AIDS nos anos 1980 e 1990;
 - Esse grupo conhece as formas de prevenção, mas não as utiliza.
- A doença persiste em homens que fazem sexo com homens (HSMs), travestis, transexuais, usuários de drogas e profissionais do sexo;
- A prevalência do HIV no Brasil é de 0,4% da população, mas chega a 1,2% em populações específicas, como HSMs e profissionais do sexo.

Concentração

- Há maior concentração de casos nas regiões Sudeste e Sul;
- Entre os casos novos, o Sul continua com a maior prevalência.

Gênero

A relação entre homens e mulheres manteve-se relativamente estável, com predomínio de quase 2 homens para cada mulher nova infectada. A concentração de casos é maior em pacientes analfabetos, independentemente do gênero.

Via de exposição

- Observa-se tendência ao crescimento proporcional da subcategoria de exposição heterossexual, estabilização homo/bissexual e redução entre usuários de drogas injetáveis;
- Os grupos de maior risco continuam a ser HSHs e profissionais do sexo. Os maiores valores apresentam-se em HSHs e heterossexuais, entretanto.

Transmissão

A principal via de transmissão continua sendo a sexual, em todas as idades acima de 13 anos. Entre homens, houve aumento da quantidade de pacientes que referem transmissão sexual com relação com outros homens (de 34,9% em 2004 para 44,9% em 2015). Apesar de ainda importante, a proporção de transmissões relacionadas ao uso de drogas intravenosas diminuiu no último inquérito.

Mortalidade

- Ainda há mais óbitos em homens em relação a mulheres (2:1);
- As regiões Sul e Sudeste tiveram queda na mortalidade, o que faz a taxa brasileira cair.

O paciente que inicia o diagnóstico de HIV respeita uma sequência que forma uma cascata. Isso quer dizer que parte da população ainda não sabe o diagnóstico (Pessoas Vivendo com HIV-AIDS – PVHA), outros já têm o diagnóstico e, dentre eles, existem os já diagnosticados ainda sem tratamento, os retidos em serviço de saúde que estão monitorizando sua infecção e outros já com tratamento (terapia antirretroviral – TARV). Esses números, no Brasil, melhoraram em relação a cascatas anteriores e são representados pelo Gráfico a seguir:

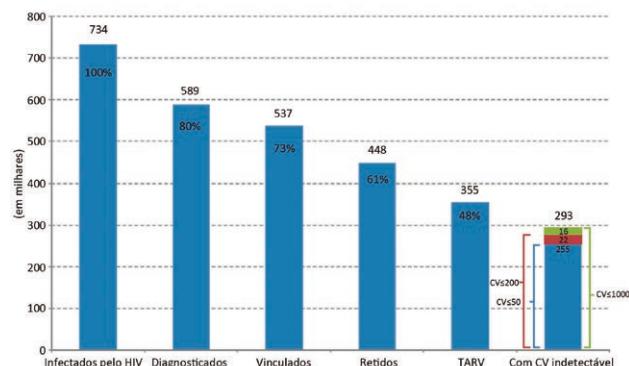


Figura 1 - Número estimado de pessoas (em 1.000) na cascata do diagnóstico até o tratamento com indetectação da carga viral (objetivo final do tratamento): notar a discrepancia entre os possíveis pacientes com HIV e aqueles com carga viral indetectável (menos da metade)

Fonte: Boletim Epidemiológico de HIV – dez, 2015.

2. História natural da infecção por HIV

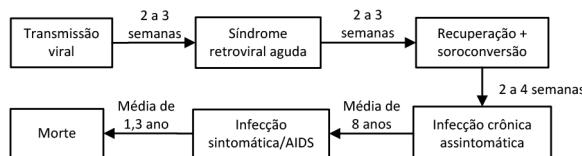


Figura 2 - História natural da infecção por HIV

3. Infecção aguda pelo vírus HIV

A - Quadro clínico e alterações laboratoriais

- Os sintomas ocorrem em 50 a 90% dos indivíduos infectados;
- O início dos sintomas acontece entre 4 e 150 dias após a exposição ao vírus – média de 2 a 4 semanas;
- As manifestações podem durar de alguns dias até cerca de 10 semanas; em média, duram menos de 14 dias;
- O quadro clínico é caracterizado por ampla combinação de sinais e sintomas, conforme descrito na Tabela a seguir; o quadro mais frequente é mononucleose-símile;
- No *rash* cutâneo, há exantema morbiliforme ou maculopapular no tronco e nas extremidades, podendo abranger as palmas das mãos e as plantas dos pés;

- A linfadenopatia surge na 2ª semana de doença, comprometendo principalmente as cadeias cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar, com resolução espontânea na maioria dos casos;
- A meningite asséptica é a manifestação neurológica mais comum na doença, com cefaleia, fotofobia e, laboratorialmente, pleocitose linfoцитária, com hiperproteinorraquia e glicorraquia normal. A evolução é autolimitada;
- Durante essa fase da doença, podem ocorrer algumas infecções oportunistas, como candidíase esofágica e pneumocistose;
- Laboratorialmente, podem ser encontradas trombocitopenia (45%) e linfopenia, eventualmente com linfocitose atípica transitória;
- Ocorre queda significativa do número de linfócitos T CD4, que, ao final do quadro agudo, volta a aumentar, sem, no entanto, retornar aos níveis pré-infecção, na maioria dos indivíduos. O grau de recuperação de CD4 ao final da fase aguda e o nível em que se estabelece o equilíbrio, a partir do qual se inicia a fase assintomática, têm importância prognóstica na velocidade de progressão da imunodepressão.

Sinais e sintomas no HIV agudo	
Achados	Incidência (%)
Febre	96
Linfadenopatia	74
Faringite	70
Rash cutâneo	70
Mialgia ou artralgia	54
Cefaleia	32
Diarreia	32
Náuseas e vômitos	27
Hepatoesplenomegalia	14
Perda de peso	13
Placas na orofaringe	12
Sintomas neurológicos	12

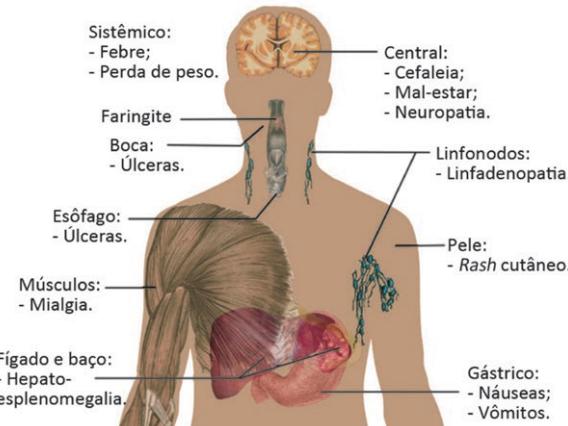


Figura 3 - Principais sintomas que podem aparecer na infecção aguda pelo HIV: notar que, considerando os sintomas como gerais, muitos poderiam ser confundidos com gripe ou TORSCH (síndrome mono-like)

B - Diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, sífilis, mononucleose, citomegalovirose, infecção gonocócica disseminada, hepatite, infecção pelo herpes-vírus, pitiríase rósea e outras infecções virais.

C - Diagnóstico

- Exame-padrão: pesquisa do RNA do vírus no sangue: sensibilidade e especificidade próximas a 100%. Pode haver falsa positividade em 2 a 9% dos não infectados testados, em geral com baixas cargas virais (5.000 a 10.000 cópias/mL);

- Deve-se proceder ao acompanhamento sorológico para a confirmação diagnóstica (documentação da sorocovertimento) ou a exclusão nos casos falsos positivos. Recomenda-se repetir a sorologia depois de 1, 3 e 6 meses após a exposição.

D - Tratamento

A infecção aguda pelo HIV tem indicação de tratamento imediatamente com antirretrovirais. Quanto mais cedo se inicia o tratamento antirretroviral na fase aguda, maior é a chance de diminuir a inflamação crônica que o vírus produz no corpo e de evitar problemas futuros, como tumores e aterosclerose. O tratamento precoce promove, ainda, maior chance de o paciente se transformar em um respondedor de elite, quando o vírus se torna indetectável mesmo sem tratamento.

4. Diagnóstico da infecção por HIV

Antes de tratar sobre os exames, é interessante definir algumas condições e o significado de alguns exames:

Características	Definições
Período de eclipse	Período em que não há possibilidade alguma de diagnóstico da infecção pelo HIV, já que não existem quaisquer marcadores que estejam na corrente sanguínea e possam ser detectados. Com as técnicas modernas de detecção, o período de eclipse caiu para 7 dias.
Detecção quantitativa de carga viral do HIV	Doze dias após o período de eclipse, com os métodos modernos de PCR (reação em cadeia de polimerase) em tempo real, pode-se encontrar vírus na circulação. Entretanto, o exame não é considerado teste de triagem ou de confirmação, e o diagnóstico não pode ser feito por ele.
Detecção de antígeno p24	Consegue-se visualizá-lo a partir de 17 dias após o período de eclipse. Procura por uma proteína muito específica do vírus, que é a do capsídeo, entretanto também não é considerado exame de triagem nem de confirmação. Os exames mais modernos de detecção, chamados de 4ª geração, utilizam esse tipo de detecção, mas apenas apressam a suspeita, já que esse tipo de exame não pode ser utilizado como confirmação.
Detecção de anticorpos classe IgM	São encontrados a partir do 22º dia após o período de eclipse. Neste momento, pode ser considerado que o corpo conseguiu começar a produzir alguma tentativa de combate à infecção. Os testes de triagem são os que mais precocemente detectam os anticorpos (ELISA, quimioluminescência etc.), por isso são assim considerados.
Janela imunológica	É definida como o período que vai desde o momento da infecção até o que o indivíduo começa a produzir anticorpos, ou seja, somam-se o período de eclipse (7 dias) e o período de aparecimento dos primeiros anticorpos (em geral, 22 dias após o eclipse). Por isso, a janela imunológica é de 29 dias em média, com os exames atuais.
Western Blot (WB)	Esses exames detectam os抗ígenos virais mais tarde (em comparação com o ELISA), mas de maneira mais específica. No caso do WB, procura 10 "bandas" que são as proteínas virais, sendo que 4 (gp120, gp160, p24, gp41) são específicas do HIV, e bastam 2 destas positivas para o exame ser considerado reagente.

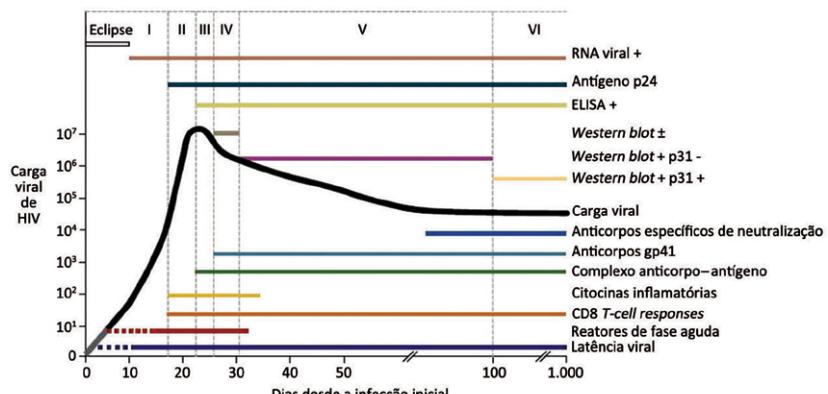


Figura 4 - Marcadores virais na infecção aguda do HIV, do momento em que o paciente é infectado em diante: notar que o marcador mais precoce é mesmo a carga viral de HIV; notar, ainda, o período chamado de eclipse

Fonte: Cohen et al.

Algumas explicações devem ser fornecidas para melhor entendimento dos exames existentes. Para resumir a lógica dos exames, segue outro Gráfico, retirado do Manual Técnico do Ministério da Saúde para diagnóstico de HIV:

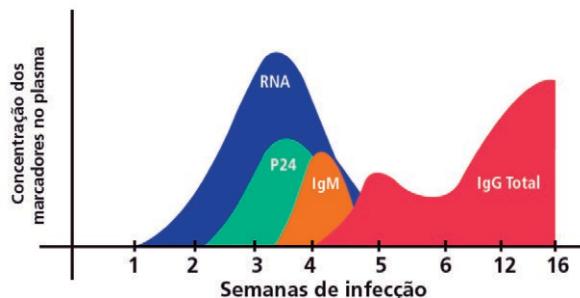


Figura 5 - Concentração dos marcadores plasmáticos em função de semanas de infecção por HIV

Podemos dividir os testes de HIV em 3 tipos: imunoensaios (ELISA, quimiluminescência etc.), testes rápidos de HIV (por sangue ou fluido oral) e exames complementares (imunofluorescência indireta, WB etc.).

Os imunoensaios (por exemplo, ELISA) são classificados em 4 gerações:

- **1ª geração:** testavam apenas o anti-IgG, por isso demoravam de 4 a 6 semanas para positivar. Não são mais utilizados atualmente;
- **2ª geração:** utiliza peptídios sintéticos derivados do HIV, e, apesar de ser melhor que os de 1ª geração, leva tempo para positivar (em torno de 4 semanas);
- **3ª geração:** utiliza antígenos recombinantes, por isso detecta IgM e IgG com sensibilidade melhor do que os outros exames e detecção de 22 dias, em média;
- **4ª geração:** detecta simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos anti-HIV. A janela diagnóstica cai para 14 dias em média, sendo o melhor tipo de imunoensaio que pode ser utilizado no momento.

Os testes rápidos também se revolucionaram nos últimos anos. Com o aumento da sensibilidade e especificidade dos exames, passaram a ser de preferência em centros de testagem, pelo motivo principal da rapidez no resultado. Conforme será discutido, a grande desvantagem é que ainda podem ocorrer falsos positivos, o que obriga o examinador a 2 testes de fabricantes diferentes quando 1 é positivo. Além dos testes rápidos com amostras de sangue ou plasma, o teste com fluido oral (saliva) também se popularizou, estando incluído nessa amplitude de exames.

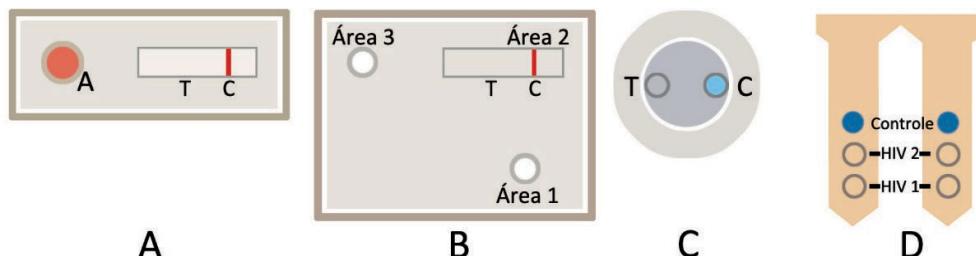


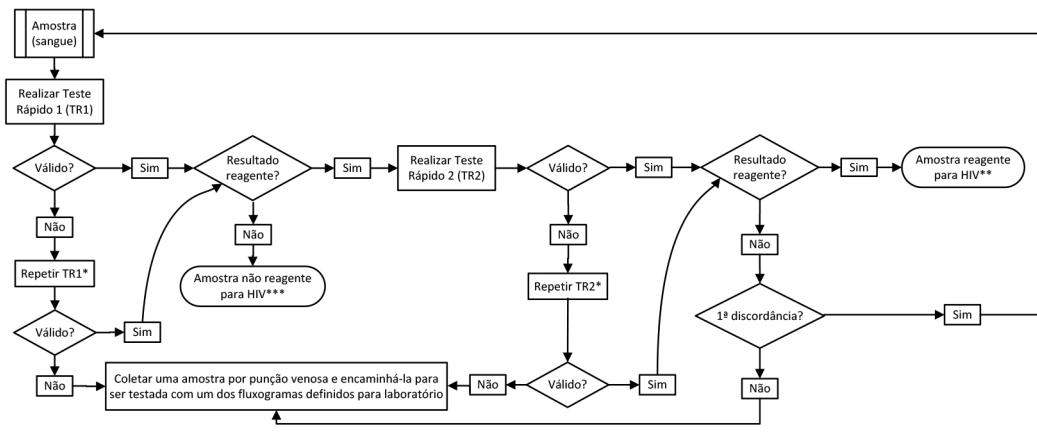
Figura 6 - Exemplos de testes rápidos para o HIV negativos; apenas a linha "C" de controle está marcada e a linha "T" de teste é negativa

Fonte: adaptado do Ministério da Saúde.

Os exames complementares (antes chamados de confirmatórios) servem ainda para fornecer confirmação de exames iniciais que podem dar falso positivo (especialmente os imunoensaios). Eles são o WB, o *immunoblot* e a imunofluorescência indireta. Para o mais conhecido desses exames, o WB, é definido positivo quando há pelo menos 2 bandas positivas (de 10 testadas), entre as exclusivas do HIV: p24; gp41; gp120; gp160.

Atualmente, existem os testes moleculares (por exemplo, PCR carga viral de HIV), que antes não eram utilizados para diagnóstico, apenas para complementação e prévia de tratamento.

O fluxograma de testagem é descrito a seguir:



* Utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.

** Encaminhar o paciente para realizar o teste de qualificação de carga viral (RNA HIV-1).

*** Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

   Processo predefinido    Processo   Exige tomada de decisão    Finalizado

Figura 7 - O fluxograma parece difícil, mas é bem simplificado: bastam 2 testes de fabricantes diferentes positivos para fechar o diagnóstico. Este é apenas 1 dos fluxogramas para testagem. Entretanto, todos seguem o mesmo padrão: 1º teste positivo = realizar 2º teste; se positivo = diagnóstico de HIV. Se discordantes, será necessário um 3º teste para confirmação

Fonte: Ministério da Saúde.

5. Definição do diagnóstico de AIDS

Definição do diagnóstico de AIDS em indivíduos com 13 anos ou mais	
Com evidência laboratorial da infecção pelo HIV	2 testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV (ELISA) e 1 confirmatório reagente, que pode ser imunofluorescência indireta, <i>immunoblot</i> ou WB ou métodos que pesquisam o ácido nucleico
Com diagnóstico de imunodeficiência	Pelo menos 1 doença indicativa de AIDS (Tabela a seguir) e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm ³ , independente da presença de outras causas de imunodeficiência

Doenças indicativas de AIDS (Ministério da Saúde do Brasil)

- Câncer cervical invasivo;
 - Candidíase de esôfago;
 - Citomegalovirose em qualquer outro local que não fígado, baço e linfonodos (como a retinite por citomegalovírus);
 - Criptococose extrapulmonar;
 - Criptosporidiose intestinal crônica, por período superior a 1 mês;
 - Herpes-simples, mucocutâneo, por período superior a 1 mês;
 - Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
 - Isosporidiose intestinal crônica, por período superior a 1 mês;
 - Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
 - Linfoma primário de cérebro;
 - Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
 - Qualquer micobacteriose disseminada em outros órgãos que não pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
 - Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
 - Sepse recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifoide);
 - Toxoplasmose cerebral.

6. Quadro clínico da infecção crônica pelo HIV

- Manifestações clínicas em portadores do HIV são frequentes e podem ocorrer em qualquer fase da doença;
 - Sinais e sintomas gerais são comuns e, muitas vezes, podem sugerir a hipótese de infecção pelo HIV (Tabela a seguir);

- A principal complicação clínica que leva o paciente com HIV/AIDS ao hospital é a síndrome respiratória. Mais de 80% dos pacientes infectados por esse vírus apresentam complicação pulmonar no decorrer da doença;
- Diversas outras complicações podem surgir.

Manifestações gerais em pacientes com infecção pelo HIV

- Perda de peso >10% da massa corpórea;
- Diarreia crônica sem etiologia definida, com duração de mais de 1 mês;
- Febre (intermitente ou constante), sem etiologia definida, por mais de 1 mês;
- Linfadenopatia (>1cm, 2 ou mais sítios extrainguinais, por mais de 1 mês);
- Dermatite persistente;
- Anemia (hematócrito <30% em homens, <25% em mulheres);
- Linfopenia (<1.000/mm³) e plaquetopenia (<100.000/mm³).

65

Manifestações oportunistas na AIDS

1. Complicações neurológicas

	Quadro clínico	Característica	Exames	Tratamento
A - Meningite asséptica	Febre (95%), cefaleia (32%), fotofobia, náuseas e vômitos (29%); possibilidade de rigidez de nuca e letargia	Ocorrência em 50 a 90% dos pacientes na soroconversão	Líquido cerebrospinal (LCE): pleocitose discreta (<100 células/mm ³), predomínio de linfócitos, proteinorraquia discretamente elevada (com menos de 100mg/dL) e glicorraquia normal	Sintomático; remissão dos sintomas em 1 a 2 semanas
B - Encefalopatia pelo HIV	Déficit de concentração e de memória, descoordenação motora e ataxia, evoluindo para demência global	Transtorno cognitivo difuso, com lenta progressão, culminando num quadro demencial	Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio: atrofia cerebral não específica, edema na substância branca e gânglios basais, sem captação de contraste	Terapia antirretroviral
C - Leucoencefalopatia multifocal progressiva	<ul style="list-style-type: none"> - Evolução lenta (várias semanas); o nível de consciência é preservado até as fases tardias; - Déficits cognitivos, hemiparesia, ataxia, hemianopsia, afasia, déficits sensitivos e alteração tardia do nível de consciência. 	<ul style="list-style-type: none"> - É causada pelo poliomavírus denominado vírus JC; - Acomete pacientes em estágios avançados de doença (CD4 <100), e em até 4% dos pacientes HIV positivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - RNM: focos de desmielinização múltiplos na substância branca subcortical, sem captação de contraste ou efeito expansivo, localizados preferencialmente nas regiões parietal e occipital, no tronco encefálico e no cérebro; - LCE: normal ou com alterações inespecíficas; pode ser realizada PCR para vírus JC; - Biópsia: astrócitos gigantes com núcleos pleomórficos hiperchromáticos, alteração de oligodendrócitos com núcleos grandes contendo inclusões virais e desmielinização. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve basear-se na melhora do estado imunológico, por meio do uso de terapia antirretroviral de alta potência (HAART); - Não existe tratamento específico para o vírus JC, e a mortalidade chega a 80%.

	Quadro clínico	Característica	Exames	Tratamento
D - Neurotoxoplasmosse	<ul style="list-style-type: none"> - Subagudo, com duração de 2 a 3 semanas; - Os sinais e sintomas mais frequentes são alteração sensorial (50 a 90%), hemiparesia e outros sinais focais (60%), cefaleia (50%), convulsões (30%), acidentes cerebrovasculares (30%) e sinais de irritação das meninges (menos de 10%); - Febre é uma queixa comum; confusão e coma podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente acomete pacientes com contagem de CD4 baixa (<100/mm³ em 80% dos pacientes); entretanto, pode acontecer com contagem de CD4 abaixo de 200/mm³; - 84% têm sorologia positiva para <i>Toxoplasma gondii</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tomografia Computadorizada (TC) de crânio: encontram-se múltiplas lesões hipodensas com edema perilesional e reforço anelar de contraste (1 a 2cm de tamanho) nos gânglios da base e na junção das substâncias branca e cinzenta; - Pacientes com lesão única à TC devem ser submetidos a RNM, que, habitualmente, deverá mostrar lesões múltiplas, sugerindo toxoplasmosse; - O diagnóstico definitivo é a biópsia cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico, por 4 a 8 semanas; - Manter profilaxia secundária com as mesmas drogas, até ocorrer reconstituição imune sustentada por mais de 6 meses; - Controle com TC é recomendado após 10 a 14 dias de tratamento.
E - Linfoma primário do SNC	<ul style="list-style-type: none"> - Subagudo (evolução de 2 a 8 semanas), com ausência de febre e de rebaixamento do nível de consciência, podendo evoluir para disfunção mental global (em 60% dos casos); - Convulsões em 15%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente neoplasia no Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes com HIV/AIDS, especialmente nos pacientes com CD4 baixo; - Associação com vírus Epstein-Barr; - Geralmente acomete pacientes com CD4 <50. 	<ul style="list-style-type: none"> - TC de crânio: lesões periventriculares, em qualquer localização do SNC, com cerca de 2 a 6 cm de tamanho, hipodensas, com captação importante de contraste; lesão habitualmente única, sólida e irregular, com efeito expansivo e/ou edema importante; - Biópsia para diagnóstico definitivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mau prognóstico; - Sem tratamento, a sobrevida é de 1 a 2 meses; - Com radioterapia de SNC, sobrevida de 4 a 6 meses.
F - Meningite criptocócica	<ul style="list-style-type: none"> - Subagudo, com febre e cefaleia (75% dos pacientes) e com rigidez de nuca em menos de 1/3 dos casos; - Alterações sensoriais, visuais e de pares cranianos e convulsões aparecem em 15 a 20% dos casos; - Sintomas focais aparecem em menos de 5% dos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com contagem de CD4 <100/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> - LCE: aumento da pressão (>200mm/H₂O em 60% dos casos), proteínas normais ou aumentadas (30 a 150mg/dL), glicose normal ou diminuída e número de células normal ou aumentado (0 a 100/mm³ linfomononucleares); - Pesquisa do fungo: tinta da China positiva em 70 a 94% dos casos e cultura para <i>C. neoformans</i> positiva em 95 a 100%; - O antígeno criptocóccico no liquor (prova do latex) é positivo em mais de 95% dos casos; - O PCR é importante ferramenta atualmente. 	<p>O tratamento é feito em 3 fases:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Indução (pelo menos 2 semanas): anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1mg/kg/d com ou sem flucitosina 100mg/kg/d. 2. Consolidação (8 semanas): fluconazol 400 a 800mg/d. 3. Manutenção (até paciente assintomático e LT-CD4+ >200 células/mm³ por pelo menos 6 meses): fluconazol 200mg/d.
G - Neurotuberculose	Febre, cefaleia, alteração progressiva do nível de consciência e comprometimento de pares cranianos (especialmente dos pares III, IV, VI e VII); possíveis convulsões	Hidrocefalia como complicaçāo frequente; tratamento: derivação ventriculoperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> - LCE: celularidade aumentada (pode variar de 5 a 2.000 células/mm³), proteinorraquia elevada (em até 40% dos casos, pode chegar a 500mg/dL), glicorraquia diminuída (média de 4 a 40mg/dL) e pesquisa de BAAR raramente positiva (a cultura permite o diagnóstico definitivo); - Pesquisa de micobactéria por PCR; dosagem da enzima adenosina deaminase aumentada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (os 2 últimos nos primeiros 2 meses somente), durante 9 meses; - Prednisona por 6 a 8 semanas e vitamina B6 (piridoxina), para evitar neurotoxicidade periférica por isoniazida.

	Quadro clínico	Característica	Exames	Tratamento
H - Meningite bacteriana	Semelhante aos pacientes imunocomprometidos	Meningococo e pneumococo, como na população geral; maior risco de <i>Listeria</i>	Semelhante aos pacientes imunocomprometidos	Semelhante aos pacientes imunocomprometidos
I - Neurossífilis	- Forma meníngea: cefaleia, febre, fotofobia, sinais de irritação das meninges; - Comprometimento encefálico: déficit de pares cranianos, convulsões, déficit motor, alterações da linguagem, confusão e rebaixamento do nível de consciência.	Possibilidade de ocorrência precoce em pacientes HIV positivo com sífilis não tratada – indicação de punção lúquorica em todos os indivíduos com VDRL sérico $>1/8$ sem história de tratamento pregresso de sífilis	- LCE: celularidade aumentada (5 a 100 células/mm ³), com predomínio de mononucleares, proteinorraxia de 45 a 200mg/dL e VDRL positivo (sensibilidade de 65% e especificidade de 100%); hemaglutinação para sífilis $>1/8$ e/ou VDRL positivo em qualquer título no LCE; - TC de crânio: captação do contraste nas meninges, infartos e atrofia cortical.	Penicilina cristalina intravenosa durante 14 dias
J - Meningoencefalite viral	- Febre baixa, letargia, confusão, convulsões e déficits motores; - Suspeitar quando: alteração comportamental, alteração de eletroencefalograma com ondas características no lobo temporal.	Herpes-simples vírus 1 e 2 (mais comum), vírus varicela-zóster, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, vírus da caxumba e enterovírus	- LCE: celularidade aumentada com predomínio linfocitário, proteinorraxia aumentada e glicose normal; - PCR para herpes-simples no LCE com sensibilidade de 98% na 1ª semana da doença.	Aciclovir intravenoso por 10 a 14 dias
K - Meningoencefalite por CMV	- Encefalite difusa micronodular: evolução subaguda de mais ou menos 3 semanas; transtornos hidroeletrolíticos – hiponatremia e hiposmolalidade; - Ventriculoencefalite: evolução subaguda de mais ou menos 2 semanas; letargia, desorientação, paralisia de pares cranianos e nistagmo; antecedente de retinite por CMV.	Achados comuns: <i>delirium</i> e confusão (90% dos casos), apatia e sinais neurológicos focais (50 a 60% dos casos)	- PCR para CMV no liquor positivo (lembra que CD4 muito baixo pode resultar em sorologia para herpes negativa por falta de resposta celular); - Encefalite difusa micronodular: liquor geralmente normal; RNM com hipercaptação das meninges, imagens focais em anel e lesões invasivas com efeito expansivo; - Ventriculoencefalite: LCE com aumento da celularidade e das proteínas, com glicose baixa; RNM com crescimento importante dos ventrículos, com realce periventricular.	Ganciclovir por 3 a 6 semanas
L - Mielopatias	Subagudo, gradual e indolor, com progressiva ataxia com espasticidade	Mais comum manifestação medular: mielopatia vacuolar	Ausência de sintomas do SNC e sorologia no sangue e no liquor (IgG)	Com HAART, possibilidade de melhora da sintomatologia

- Neuropatias periféricas

- Polineuropatia sensitiva:** parestesias em extremidades, evolução para queimação “em bota e luva”, podendo ascender para sítios proximais; 2 grandes etiologias: associada ao HIV e relacionada a drogas antirretrovirais (zalcitabina – ddC –, didanosina – ddl – e estavudina – d4T);
- Polirradiculopatia sensitivo-motora grave:** dor, fraqueza e perda sensorial nas raízes lombossacrais, de caráter ascendente; causada pelo CMV.



2. Complicações pulmonares

A - Radiografia de tórax e toracocentese	A radiografia de tórax é o exame inicial em pacientes com queixas respiratórias. O paciente com queixa respiratória e alteração radiológica no pronto-socorro deve ter, como diagnóstico diferencial, a tuberculose; quando há derrame pleural puncionável, deve-se proceder à toracocentese.
B - Escarro	É útil no diagnóstico de tuberculose e de pneumocistose.
C - Contagem de CD4 (células/mm³)	- <200: <i>P. jirovecii</i> e <i>C. neoformans</i> ; - <100: <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i> ; - <50: <i>M. avium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>H. capsulatum</i> , CMV.
D - TC de tórax	É útil quando a radiografia mostra nódulos pulmonares. Nódulos maiores que 1cm sugerem etiologia neoplásica; menores de 1cm com distribuição centrolobular sugerem que sejam infeciosos; menores de 1cm com adenopatia mediastinal sugerem micobactérias; maiores que 1cm associados a espessamento peribroncovascular sugerem sarcoma de Kaposi.
E - Hemoculturas e sorologias	Pacientes febris, com manifestações pulmonares ou com infiltrados radiológicos devem ter colhidos 2 pares de hemoculturas, não só para bactérias, mas também para fungos e micobactérias.
F - Broncoscopia	Indicada em doença grave, suspeita de sarcoma de Kaposi pulmonar, pacientes que não tiveram o diagnóstico feito por exames menos invasivos e pacientes que não respondem à terapêutica inicial.
G - Pneumonia bacteriana	<i>Agentes etiológicos</i> : <i>S. pneumoniae</i> (35 a 70%), <i>H. influenzae</i> (3 a 40%), <i>P. aeruginosa</i> (3 a 10%), <i>E. coli</i> (6 a 7%) e outros agentes Gram negativos (7 a 9%); se CD4 <200 células/mm ³ , há maior chance de doença invasiva pelo pneumococo; vacinar para pneumococo todos os pacientes com HIV.
H - Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	Geralmente ocorre em pacientes com CD4 <200; o quadro clínico consiste em tosse seca, febre, dispneia progressiva e, peculiarmente, dispneia aos esforços, além de taquipneia. Trata-se de um caso de evolução mais arrastada do que a da bacteriana, com duração de vários dias, a auscultação pode estar anormal em mais da metade dos pacientes; tratamento de escolha é feito com sulfametoxyzol-trimetropíma (VO se pneumonia leve e IV se pneumonia moderada a grave).
I - Tuberculose pulmonar	O quadro clínico depende do grau de imunossupressão; o PPD é positivo em 80% dos casos, mas não é definidor de doença em atividade, podendo apenas ser marcador de contato com o bacilo; quando CD4 <400/mm ³ , pode haver comprometimento extrapulmonar associado, principalmente de gânglios e de medula óssea; diagnóstico definitivo é cultura no escarro; o raio x de tórax geralmente apresenta achado típico de doença cavitária e apical reticulonodular difusa. O tratamento é semelhante ao de pacientes não portadores de HIV.
J - Outras causas	- Virais: herpes-simples, vírus varicela, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, <i>H. influenzae</i> A e B e CMV; - Fungos: <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> ; - Micobactérias não tuberculosas: <i>Mycobacterium avium</i> ; - Sarcoma de Kaposi; - Linfoma não Hodgkin.

3. Complicações do trato gastrintestinal e hepáticas

As infecções mais frequentes do trato gastrintestinal estão descritas a seguir:

Esôfago
- Candidíase esofágica: principal causa de disfagia; tratamento com fluconazol por 14 dias;
- Herpes esofágico: suspeitado quando não houver melhora após tratamento de candidíase esofágica;
- CMV esofágico: representa 45% das úlceras esofágicas; tratamento com ganciclovir;
- Úlcera idiopática do HIV.
Estômago
- Tumores: linfoma, sarcoma de Kaposi;
- Gastrite por CMV e secundária a medicamentos (zidovudina, ddl, ritonavir, saquinavir, foscarnete, cotrimoxazol, fluconazol, macrolídeos e anti-inflamatórios).
Intestino
- Diarreia aguda (salmonelose: 5 a 15%; <i>Campylobacter jejuni</i> : 4 a 15%; <i>C. difficile</i> : 3 a 5%; vírus entéricos: 4 a 15%; <i>E. coli</i> : 10 a 20%; idiopática: 20 a 40%; shigelose: 2%);
- Isosporíase;
- Diarreia crônica pelo HIV (criptosporídio: 20%; CMV: 20%; microsporidíase: 20%; isosporíase: 10 a 12%; amebíase e giardíase: 1 a 5%; idiopática: 20 a 30%);
- Infecções por parasitas intestinais;
- Criptosporídíase;
- Tumores: sarcoma de Kaposi.

A - Pâncreas

Pancreatite é de 35 a 800 vezes mais comum em portadores de HIV do que naqueles não portadores e deve-se a vários motivos: medicamentos com toxicidade pancreática (ddl, pentamidina, antimoniais pentavalentes, sulfonamidas, corticosteroides, cotrimoxazol), infecções oportunistas, abuso de álcool etílico ou por efeito citopático direto do HIV sobre as células acinares do pâncreas.

B - Fígado e vias biliares

- Sempre avaliar a possibilidade de coinfeção por HIV e os vírus das hepatites B e C;
- O risco da infecção pelo vírus da hepatite B se tornar crônica é de 23%, contra cerca de 5 a 10% da população geral;
- Estenose de papila, colestase e colangite esclerosante podem ser complicações em pacientes com AIDS, causando febre, icterícia, aumento de enzimas canaliculares e dor no hipocôndrio direito. Os agentes mais frequentes são criptosporídio, microsporídio e CMV.

4. Complicações hematológicas

A - Anemia	As causas são: doença crônica (infecção pelo HIV, infecções oportunistas, neoplasia); ferropriva (por sangramento do trato gastrintestinal); por infiltração de medula óssea (micobactérias, CMV, histoplasmose, criptocose, linfoma); medicamentosa; por deficiência de B12 ou ácido fólico; por aplasia pura de células vermelhas (parvovírus B19); por hemólise mediada por anticorpos.
B - Trombocitopenia	As principais causas são: destruição imunomediada e defeito na produção das plaquetas relacionado ao HIV; coinfeção pelo vírus da hepatite C deve ser investigada; púrpura trombocitopênica idiopática na fase inicial da doença.
C - Neutropenia	Ocorre em até 50% dos pacientes, por ação direta do próprio vírus na granulopoiese, por anticorpos antineutrófilos ou por medicamentos (zidovudina, ganciclovir ou aciclovir).

5. Manifestações renais e eletrolíticas

Insuficiência renal aguda	Causada por perda de fluidos e medicações nefrotóxicas
Insuficiência adrenal	<ul style="list-style-type: none"> - 50% por CMV; - Outras causas: micobactérias, fungos, sarcoma de Kaposi ou uso de medicamentos (cetoconazol).
Alterações eletrolíticas por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> - Anfotericina B: insuficiência renal, hipocalêmia, hipomagnesemia e acidose tubular renal; - Foscarnete: redução do cálcio iônico e insuficiência renal; - Aciclovir, cotrimoxazol, indinavir: obstrução tubular com insuficiência renal (sempre hidratar bem os pacientes antes de usá-los); - Tenofovir: síndrome renal, semelhante à síndrome de Fanconi.
Nefropatia associada ao HIV (HIVAN)	<ul style="list-style-type: none"> - O quadro patológico característico é uma glomeruloesclerose segmentar e focal; - Diferencia-se de pacientes sem o HIV por ausência de significativa hipertensão; - Edema periférico e anasarca são bem menos frequentes e desenvolvimento de insuficiência renal dialítica é bem mais precoce; - Tratamento: reconstituição imune (HAART), inibidores da enzima conversora de angiotensina, corticosteroides e imunossupressores (ciclosporina e mofetila).

6. Manifestações cardíacas (<5% dos pacientes)

Miocardite e pericardite em pacientes com HIV/AIDS são mais frequentemente causadas por:

- HIV (o vírus parece causar uma destruição imunomediada das fibras do miocárdio);
- Infecções oportunistas (mais frequentes por fungos e vírus; outros agentes são o *Toxoplasma* e as bactérias);
- Neoplasias (linfoma e sarcoma de Kaposi);
- As síndromes coronarianas têm-se tornado mais frequentes em virtude da síndrome metabólica associada ao uso de HAART.



7. Manifestações oftalmológicas

Retinite sifíltica	Apesar da ausência de achados oculares característicos, a maioria dos pacientes manifesta sinais de uveíte e apresenta lesões cutâneas ou do SNC concomitantemente. Além disso, os marcadores séricos de sífilis são fortemente positivos. Costuma ocorrer alteração líquorica. Os pacientes respondem bem a penicilina intravenosa.
Micobactérias não tuberculosas e M. tuberculosis	Podem acometer o olho, causando infiltrados na coroide. Raramente causa perda ocular; o tratamento é o mesmo para a infecção em outros sítios.
Neuropatia óptica (com papilite)	Pode ser causada pelo CMV e levar a cegueira. Outras causas são: herpes-vírus, herpes-zóster e sífilis. O prognóstico é ruim, mesmo com o tratamento da infecção de base.
Meningite cripto-cócica	Pode complicar com aracnoidite, causando compressão retrobulbar do nervo óptico e podendo levar a cegueira.
Uveíte anterior	Deve-se à sífilis ou ao vírus varicela-zóster e, raramente, à toxoplasmose.
Ceratite	É causada por vírus herpes-simples e varicela-zóster; raramente, por <i>Microsporidium</i> .
Retinite por CMV	Mais comum das infecções que ameaçam a visão; inicia com borramento ou diminuição da acuidade visual ou defeitos nos campos visuais. As manifestações são bilaterais, entretanto assimétricas; ocorre em pacientes com contagem de CD4 <50mm ³ .
Retinopatia da AIDS	Acomete até 50% dos pacientes e se manifesta por pequenas hemorragias retinianas e infiltrados algodonosos, a maioria assintomática, exceto quando envolvem a fóvea (causando borramento visual).

8. Manifestações cutâneas e reumatológicas

Herpes-zóster	Vinte e cinco vezes mais comum do que na população geral. O tratamento é feito com aciclovir.
Sarcoma de Kaposi (HHV-8)	Lesões cutâneas vermelho-violáceas com halo equimótico. Podem ocorrer em qualquer localização, incluindo vísceras, podendo levar a sangramentos.
Artralgias	Episódios de fortes dores articulares, pode ser muito incapacitante, comum na soroconversão, tem resolução espontânea.
Miopatias	- Provavelmente é uma reação autoimune à infecção das células musculares pelo vírus, tratamento com HAART; - Na miopia induzida pela zidovudina, o tratamento é a suspensão do medicamento.
Síndrome de Reiter	Semelhante ao que ocorre no imunocompetente, entretanto o tratamento com metotrexato ou azatioprina pode levar a graves infecções oportunistas.
Síndrome de Sjögren	Mais comum em homens, os marcadores sorológicos são negativos e o tratamento é sintomático.
Artropatia associada ao HIV	Artrite grave, mono ou pauciarticular, que dura de 1 a 6 meses, com marcadores sorológicos negativos. O líquido articular é não inflamatório. O tratamento é feito com anti-inflamatórios e injeções intra-articulares de corticoides.

9. Profilaxia primária das infecções oportunistas

Agente	Indicação	1 ^a escolha	Suspensão
<i>P. jirovecii</i>	CD4 <200 células/mm ³ ou candidíase oral ou febre indeterminada com mais de 2 semanas ou doença definidora de AIDS	Sulfametoxazol-trimetoprima (800/160mg) 3 vezes por semana	Boa resposta à terapia antirretroviral (TARV) com CD4 >200 por mais de 3 meses
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG positiva para toxoplasma e CD4 <100 células/mm ³	Sulfametoxazol-trimetoprima (800/160mg) 3 vezes por semana	Boa resposta à TARV com CD4 >200 por mais de 3 meses
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Prova tuberculínica >5mm ou contato com paciente bacilífero ou raio x de tórax com cicatriz de tuberculose sem tratamento prévio	- Isoniazida 5mg/kg/d (até 300mg/d); - Associação com piridoxina 50mg/d pode reduzir risco de neuropatia.	Duração de no mínimo 6 meses
<i>Mycobacterium avium</i>	CD4 <50 células/mm ³	Azitromicina 1.200mg/sem	Boa resposta à TARV com CD4 >100 por mais de 3 meses

10. Profilaxia secundária das infecções oportunistas

Agente	1ª escolha	Suspensão
<i>P. jirovecii</i>	Igual à primária	Igual à primária
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulfadiazina 1.000mg, 4x/d + pirimetamina 25mg, 1x/d (50mg se peso >60kg) + ácido folínico 10mg/d	Boa resposta à TARV com CD4 >200 por mais de 3 meses
<i>Mycobacterium avium</i>	Clarithromicina 500mg, 2x/d + etambutol 15mg/kg/d (máximo de 1.200mg/d)	Após 1 ano de tratamento, na ausência de sintomas e CD4 >100 células/mm ³ estável por mais de 6 meses
<i>Cryptococcus</i> sp.	Fluconazol 200mg/d	Término do tratamento da criptocose e boa resposta à TARV com CD4 >200 células/mm ³ por mais de 6 meses
<i>Isospora belli</i>	Sulfametoxazol-trimetoprima (800/160mg), 3 vezes por semana	CD4 estável >200 células/mm ³ por mais de 3 meses
CMV (não indicada rotineiramente para doença do trato gastrintestinal)	Ganciclovir IV 5mg/kg, 5x/semanal	Boa resposta à TARV, com CD4 >100 a 150 células/mm ³ por mais de 3 a 6 meses
Histoplasmose (doença disseminada ou infecção do SNC)	Itraconazol 200mg/d	Suspensão após pelo menos 1 ano de tratamento, ausência de sintomas e CD4 >150 células/mm ³ , estável por mais de 6 meses (a considerar)
Herpes-simples (infecção recorrente > 6 vezes por ano)	Aciclovir 400mg, 2x/d	--

66

Tratamento do HIV e AIDS

1. Tratamento específico do HIV

Todo paciente vivendo com HIV/AIDS (PVHA), independentemente da contagem de CD4

Estímulo ao início imediato da terapia antirretroviral (TARV), na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação dos PVHAs

Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4

Início da TARV

Assintomáticos

CD4 ≤500 células/mm ³	Início da TARV
CD4 >500 células/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Início da TARV na coinfecção HIV-HBV, com indicação de tratamento para hepatite B. Considerar TARV nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> · Neoplasias não definidoras de AIDS com indicação de quimioterapia ou radioterapia; · Doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo o escore de Framingham); · Coinfecção HIV-HCV; · Carga viral do HIV >100.000 cópias/mL.
Sem contagem de linfócitos T CD4+ disponível	Na impossibilidade de contagem de CD4, não adiamento do início do tratamento

Gestantes

Início da TARV

A - Esquemas antirretrovirais

Preferencial

TDF + 3TC + DTG	Esquema para início de tratamento a partir de 2017
TDF + 3TC + EFZ	<ul style="list-style-type: none"> - Esquema para início de tratamento nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> · Gestantes; · Coinfecção tuberculose-HIV sem critério de gravidade (conforme critérios elencados a seguir).



Preferencial	
TDF + 3TC + RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Esquema para tratamento na coinfecção tuberculose-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo: <ul style="list-style-type: none"> · CD4 <100 células/mm³; · Presença de outra infecção oportunista; · Necessidade de internação hospitalar/doença grave; · TB disseminada.

Situações especiais		
Condições clínicas	Recomendações	Comentários
Hepatite B	Dupla de Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos (ITRN/ITRNT) preferencial: tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC)	Essa dupla tem ação contra o HBV.
Nefropatia	Dupla de ITRN/ITRNT preferencial: zidovudina (AZT) + 3TC	Deve-se evitar o uso de TDF, em razão da nefrotoxicidade.
Gestação	Esquema preferencial: AZT + 3TC + lopinavir/ritonavir (LPV/r)	EFV agora pode ser usado.

B - Avaliação da resposta ao tratamento

O controle de resposta terapêutica é feito com os seguintes parâmetros: deve ocorrer redução da carga viral $>1\log$ (90% da carga viral inicial) nas primeiras 4 a 6 semanas; ou $>2\log$ (99%) após 12 a 16 semanas. O objetivo final é carga viral indetectável: <400 em 6 meses e <50 em 12 meses.

2. Complicações relacionadas a drogas antirretrovirais

Medicamentos	Reações adversas
AZT – zidovudina	Anemia, neutropenia, náusea, vômitos, cefaleia, acidose láctica, insônia, anorexia, mialgia e hiperpigmentação
d4T – estavudina	Neuropatia periférica, acidose láctica grave e pancreatite (retirada do mercado brasileiro em 2013)
3TC – lamivudina	Eventualmente, possível ocorrência de pancreatite ou de neuropatia periférica
ddl – didanosina	Neuropatia periférica, pancreatite, diarreia, cefaleia, vômitos; aumento de enzimas hepáticas e acidose láctica
Abacavir	Rash cutâneo, reação de hipersensibilidade, cefaleia e vômitos
Indinavir	Nefrolitíase, aumento de bilirrubina indireta, diarreia, hiperglicemia e vômitos (retirado do mercado brasileiro em 2013)
Ritonavir	Parestesia perioral, aumento de enzimas hepáticas, diarreia, vômitos, hiperglicemia e aumento de triglicírides
Lopinavir-ritonavir (LPV/r)	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes malformadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia; - Outros eventos adversos menos frequentes incluem hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas associados ao sistema nervoso central, como tonturas, “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos (sensação forte de realidade); - Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.
Nevirapina	Exantema em cerca de 7%
Delavirdina	Rash cutâneo e cefaleia (não disponível no Brasil)
Enfuvirtida	1º inibidor de fusão aprovado para uso clínico, é um peptídio sintético de 36 aminoácidos lineares, apresentado sob a forma de pó liofilizado branco ou acinzentado, para ser aplicado pela via subcutânea. É indicado exclusivamente para terapia de resgate, fazendo parte de um esquema contendo, no mínimo, 1 a 2 outras drogas ativas. Há relatos de hipersensibilidade, incluindo febre, exantema, náuseas, vômitos, calafrios, hipotensão, distúrbios respiratórios, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, elevação de transaminases, trombocitopenia, neutropenia e hiperglicemia, mas não são frequentes.

Medicamentos	Reações adversas
DRV – darunavir	Inibidor de protease: previamente denominado TMC114, é um novo inibidor de protease, com alta afinidade por essa enzima. Apresenta potência antiviral elevada, mesmo na presença de mutações de resistência aos inibidores de protease de uso corrente. Efeito colateral: <i>rash</i> em pacientes com alergia a sulfa.

3. Síndrome de reconstituição imune

Pode ocorrer em pacientes com AIDS que iniciam a TARV após dias a semanas e, algumas vezes, sem um notável aumento da contagem de CD4, melhorando a atividade do sistema imunológico. As manifestações são variadas e incluem:

- Patógenos oportunistas previamente não diagnosticados passam a ser destruídos pelo sistema imunológico;
- Doenças oportunistas previamente tratadas voltam a manifestar sintomas.

4. Transmissão vertical do HIV

- Ocorre em 25,5% das gestações de mulheres HIV positivo, sem intervenção profilática – 80% das transmissões acontecem no momento do parto;
- Com intervenção profilática, a transmissão cai para 0 a 2%, caso sejam cumpridas todas as etapas e a carga viral seja <1.000 no momento do parto;
- A TARV é indicada a todas as gestantes HIV positivo. O objetivo é atingir carga viral indetectável no momento do parto;
- O esquema preferencial é AZT + 3TC + LPV/r; o uso de AZT em monoterapia durante a gestação (a não ser no momento do parto) não é mais recomendado. Mantém-se o medicamento após o parto, independentemente do valor de CD4 inicial;
- Deve-se monitorizar a hepatotoxicidade da nevirapina;
- Em gestantes já experimentadas em TARV, deve-se manter o esquema vigente, por maior probabilidade de atingir carga viral indetectável. Devem-se substituir apenas drogas absolutamente contraindicadas: d4T + ddl, IDV;
- Deve-se usar AZT por via intravenosa na gestante durante todo o trabalho de parto e do parto até a ligadura do cordão umbilical, para garantir alto nível sérico no momento de maior probabilidade de exposição do recém-nascido ao vírus;
- A via de parto deve ser: cesárea eletiva se carga viral >1.000 ou desconhecida e indicação obstétrica se carga viral <1.000;
- Administra-se AZT em solução oral para o recém-nascido nas primeiras 2 horas de vida e até 42 dias de vida;
- Seguimento até 2 anos: transmissão vertical afastada caso a sorologia seja negativa após os 18 meses;
- Importante: a sorologia (anti-HIV, ELISA ou quimioluminescência) pode ser positiva na criança proveniente da mãe até 18 meses, sem querer dizer infecção. Para resultados mais rápidos de ausência de transmissão, 2 resultados negativos de carga viral do HIV com intervalos de 1 mês garantem a ausência da transmissão.

5. Profilaxia pós-exposição

- Indicações:

- **Acidente com material biológico:** a indicação depende da gravidade do acidente:

- * 1ª escolha: TDF + 3TC + ATV/r

- * Opções:

- ☒ TDF + AZT + 3TC;

- ☒ TDF + 3TC + LPV/r.

- **Violência sexual:** sempre indicar; 1ª escolha: TDF + 3TC + ATV/r ou TDF + AZT + 3TC;

- **Exposição sexual accidental:** 1ª escolha: TDF + 3TC + ATV/r ou TDF + AZT + 3TC.

1. Introdução

Entre as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), a sífilis é a que apresenta o maior crescimento em todas as faixas etárias no Brasil. A possibilidade de reinfecções é o maior problema da doença, que tem tratamento. É importante lembrar, ainda, que uma DST sempre favorece a infecção de outra (exemplo: uma lesão herpética aumenta o risco de transmissão e aquisição de HIV).

Síndromes clínicas, seus agentes, transmissão e cura					
Síndromes	Doenças	Agentes	Tipos	Transmissão sexual	Curável
Úlceras	Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Bactéria	Sim	Sim
	Cancro mole	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Bactéria	Sim	Sim
	Herpes	Vírus herpes-simples (HSV-2)	Vírus	Sim	Não
	Donovanose	<i>Klebsiella granulomatis</i>	Bactéria	Sim	Sim
	Linfogranuloma	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Bactéria	Sim	Sim
Corrimento	Vaginose bacteriana	Múltiplos	Bactéria	Não	Sim
	Candidíase	<i>Candida albicans</i>	Fungo	Não	Sim
	Gonorreia	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Bactéria	Sim	Sim
	Clamídia	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Bactéria	Sim	Sim
	Tricomoníase	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Protozoário	Sim	Sim
Verrugas	Condiloma	Papilomavírus humano (HPV)	Vírus	Sim	Não

2. Descrição das principais doenças sexualmente transmissíveis que podem levar a úlceras

Sífilis	
Apresentação	Trata-se de doença infecciosa sistêmica, de evolução crônica com períodos de agudização.
Agente	É causada pelo <i>Treponema pallidum</i> .
Transmissão	- Sexual – forma adquirida: · Recente (menos de 1 ano de evolução): primária, secundária e latente recente; · Tardia (mais de 1 ano de evolução): latente tardia e terciária. - Vertical: forma congênita.
Incubação	A lesão aparece entre 10 e 90 dias (média de 21) após o contato sexual infectante.
Característica das lesões	O cancro duro é uma lesão erosada ou ulcerada, geralmente única, indolor, com bordos endurecidos, fundo liso, brilhante e secreção serosa escassa. É acompanhado de adenopatia regional não supurativa, móvel, indolor e múltipla.
Sífilis secundária (de 6 a 8 semanas após a cicatrização da úlcera)	- Manchas eritematosas (roséolas), de aparecimento precoce, podendo formar exantema morbiliforme; - Pápulas de coloração eritematoacastanhada, lisas a princípio e posteriormente escamosas, conhecidas como sifílides papulosas. Sua localização nas superfícies palmaroplantares sugere fortemente o diagnóstico de sífilis no secundarismo; - Alopecia, mais observada no couro cabeludo e nas porções distais das sobrancelhas; - Lesões elevadas em platô, de superfície lisa, nas mucosas (placas mucosas); - Lesões pápulo-hipertróficas nas regiões de dobras ou de atrito em regiões perianais, também chamadas de condiloma plano.
Sífilis tardia (3 a 12 anos de infecção)	- Lesões cutâneo-mucosas (tubérculos ou gomas); - Neurológicas (<i>tabes dorsalis</i> , demência); - Cardiovasculares (aneurisma aórtico); - Articulares (artropatia de Charcot).

Sífilis

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Testes não treponêmicos – VDRL (<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>) e RPR (<i>Rapid Plasma Reagins</i>): · Teste rápido para sífilis: entra como não treponêmico, mas não define infecção. Se negativo, exclui doença. Se positivo, exige a realização da outra sequência (treponêmicos tradicionais e não treponêmicos tradicionais); · São testes quantitativos, importantes para o diagnóstico e o seguimento pós-terapêutico. Devem ser solicitados sempre que se suspeita de sífilis em qualquer de suas fases, para todos os portadores de DST e na rotina do pré-natal. Tendem a se tornar reativos a partir da 2ª semana após o aparecimento do cancro (sífilis primária) e estão mais elevados na fase secundária da doença.
	<ul style="list-style-type: none"> - Testes treponêmicos: imunofluorescência com o FTA-ABS (<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption</i>), o MH-TP (<i>Micro-Hemaglutinação para <i>Treponema pallidum</i></i>) ou TPHA, ELISA (teste imunoenzimático) e, atualmente, os testes rápidos, que são testes específicos e qualitativos, importantes para a confirmação da infecção. Em geral, os testes rápidos tornam-se reativos a partir do 15º dia de infecção.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Sífilis primária secundária e latente recente (menos de 1 ano de evolução): penicilina G benzatina, 2.400.000UI IM, dose única (1.200.000UI em cada glúteo);
	<ul style="list-style-type: none"> - Sífilis latente tardia (mais de 1 ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária: penicilina G benzatina, 2.400.000UI IM (1.200.000UI em cada glúteo), semanal, por 3 semanas. Dose total de 7.200.000UI;
	<ul style="list-style-type: none"> - Neurosífilis: penicilina cristalina, 18.000.000 a 24.000.000UI/d, IV, administrada em doses de 3.000.000 a 4.000.000UI a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias.

Existe muita confusão em definir sífilis primária e secundária. A Tabela a seguir ajuda a diferenciar os quadros:

Diagnóstico diferencial da sífilis, de acordo com o tipo**Sífilis primária**

- Lesões de herpes-simples genital;
- Cancro mole;
- Lesões iniciais do linfogranuloma venéreo;
- Donovanose;
- Leishmaniose tegumentar americana;
- Síndrome de Behçet.

Sífilis secundária

- Exantemas por drogas e por infecções virais (rubéola e sarampo);
- Pitiríase rósea de Gilbert;
- Formas de psoríase e líquen plano;
- Linfomas;
- Hanseníase;
- Sarcoidose;
- Líquen plano oral;
- Leucoplasias;
- Condiloma acuminado;
- Alopecia *areata*/tricotilomania.

Frequentemente também ocorrem dúvidas quanto aos cancros duro e mole. As principais diferenças são descritas a seguir:

	Cancro mole	Cancro duro (sífilis)
Agente causador	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Treponema pallidum</i>
Número de lesões	Única ou várias	Única
Tipo de lesão	Dolorosa, com fundo sujo, base mole, rasa e irregular	Indolor, crostosa, endurecida, com aspecto mais profundo
Normalmente vista	Sim, por conta da dor	Não, por ser indolor, muitas vezes imperceptível

Herpes genital

Agente	É causada pelo vírus herpes-simples (HSV), tipos 1 e 2, com predominância do HSV-2.
Transmissão	É predominantemente sexual, inclusive orogenital e por fômites.
Infecção	Possivelmente, a maioria dos casos de transmissão ocorre a partir de pessoas que não sabem que estão infectadas ou são assintomáticas.
Característica das lesões	Lesões vesiculoso-erúpidas que, em poucos dias, transformam-se em pequenas úlceras, precedidas de sintomas de ardência, prurido e dor intensa.

Herpes genital

Diagnóstico	É clínico.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Primoinfecção: <ul style="list-style-type: none"> · Aciclovir 200mg, 4/4h, 5x/d, por 7 dias, ou 400mg VO, 8/8h, por 7 dias; ou · Valaciclovir 1g VO, 12/12h, por 7 dias; ou · Fanciclovir 250mg VO, 8/8h, por 7 dias. - Nas recorrências de herpes genital, iniciar tratamento quando do aumento de sensibilidade, do ardor, da dor e do prurido com: <ul style="list-style-type: none"> · Aciclovir 400mg VO, 8/8h, por 5 dias (ou 200mg, 4/4h, 5x/d, 5 dias); ou · Valaciclovir 500mg VO, 12/12h, por 5 dias; ou 1g, dose única diária, por 5 dias; ou · Fanciclovir 125mg VO, 12/12h, por 5 dias. - Casos recidivantes (6 ou mais episódios/ano) podem beneficiar-se com terapia supressiva: <ul style="list-style-type: none"> · Aciclovir 400mg, 12/12h, por até 6 anos; ou · Valaciclovir 500mg/d, por até 1 ano; ou · Fanciclovir 250mg/d, 12/12h, por até 1 ano. - Gestantes: tratar o 1º episódio em qualquer trimestre da gestação.

Linfogranuloma venéreo

Agente	Trata-se de <i>Chlamydia trachomatis</i> , sorotipos L1, L2 e L3.
Transmissão	É exclusivamente sexual.
Incubação	Ocorre entre 3 e 30 dias.
Característica das lesões	A lesão de inoculação inicia-se por pápula, pústula ou exulceração indolor, que desaparece sem deixar sequela. Segue-se a disseminação linfática regional. No homem, a linfadenopatia inguinal desenvolve-se entre 1 e 6 semanas após a lesão inicial, sendo geralmente unilateral (em 70% dos casos) e constituindo-se no principal motivo da consulta. Na mulher, a localização da adenopatia depende do local da lesão de inoculação.
Outros sinais e sintomas	As sequelas ocorrem mais frequentemente na mulher e nos homens homossexuais, devido ao acometimento do reto. A obstrução linfática crônica leva a elefantíase genital na mulher, denominada estiômeno. Podem ocorrer fistulas retais, vaginais e vesicais e estenose retal.
Diagnóstico	É clínico e deve ser considerado em todos os casos de adenite inguinal, elefantíase genital, estenose uretral ou retal.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina 100mg VO, 12/12h por, no mínimo, 3 semanas ou até cura clínica; ou - Eritromicina (estearato) 500mg VO, de 6/6h, por, no mínimo, 3 semanas ou até a cura clínica; - A antibioticoterapia não apresenta efeito dramático na duração da linfadenopatia inguinal, mas os sintomas agudos são frequentemente erradicados de modo rápido; - Os antibióticos não revertam sequelas como estenose retal ou elefantíase genital; - A adequada terapêutica é associada ao declínio dos títulos de anticorpos; - Se não houver resposta clínica ou sorológica após 3 semanas de tratamento, deve ser reiniciado o tratamento com outro medicamento; - Os bubões que se tornarem flutuantes podem ser aspirados com agulha calibrosa.

Donovanose

Agente	Trata-se de <i>Klebsiella granulomatis</i> .
Transmissão	É sexual (embora os mecanismos de transmissão não sejam bem conhecidos, com contagiosidade baixa).
Incubação	Dá-se entre 30 dias a 6 meses (lesão crônica, portanto).
Característica das lesões	Ulceração de borda plana ou hipertrófica, bem delimitada, com fundo granuloso, de aspecto vermelho-vivo e de sangramento fácil. A ulceração evolui lenta e progressivamente, podendo se tornar vegetante ou ulcerovegetante. As lesões podem ser múltiplas, sendo frequente a sua configuração "em espelho", em bordas cutâneas e/ou mucosas. Há predileção pelas regiões de dobras e pela região perianal.
Diagnóstico	A identificação dos corpúsculos de Donovan no material de biópsia pode ser feita pelas colorações de Wright, Giemsa ou Leishman.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina 100mg VO, 12/12h, por, no mínimo, 3 semanas ou até cura clínica; ou - Eritromicina (estearato) 500mg VO, de 6/6h, por, no mínimo, 3 semanas ou até a cura clínica; ou - Sulfametoxazol-trimetoprima 800-160mg, VO, 12/12h, por, no mínimo, 3 semanas, ou até a cura clínica; ou - Tetraciclina 500mg, de 6/6h, durante 3 semanas ou até cura clínica; ou - Azitromicina 1g VO, em dose única, seguido por 500mg/d VO, por 3 semanas ou até cicatrizarem as lesões.

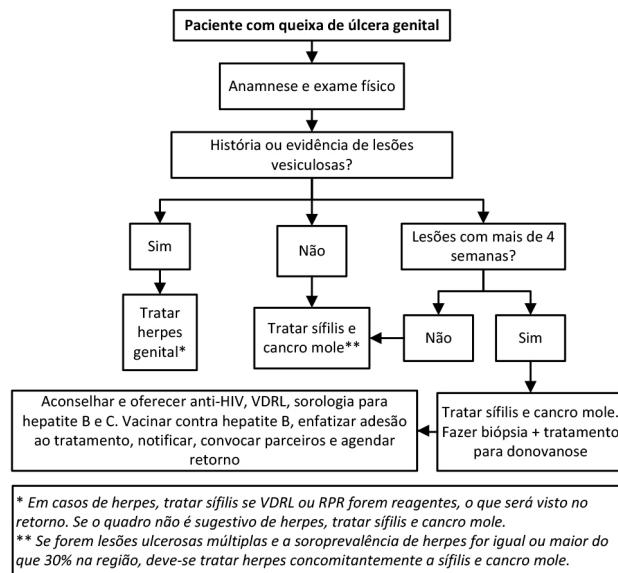


Figura 1 - Úlceras genitais

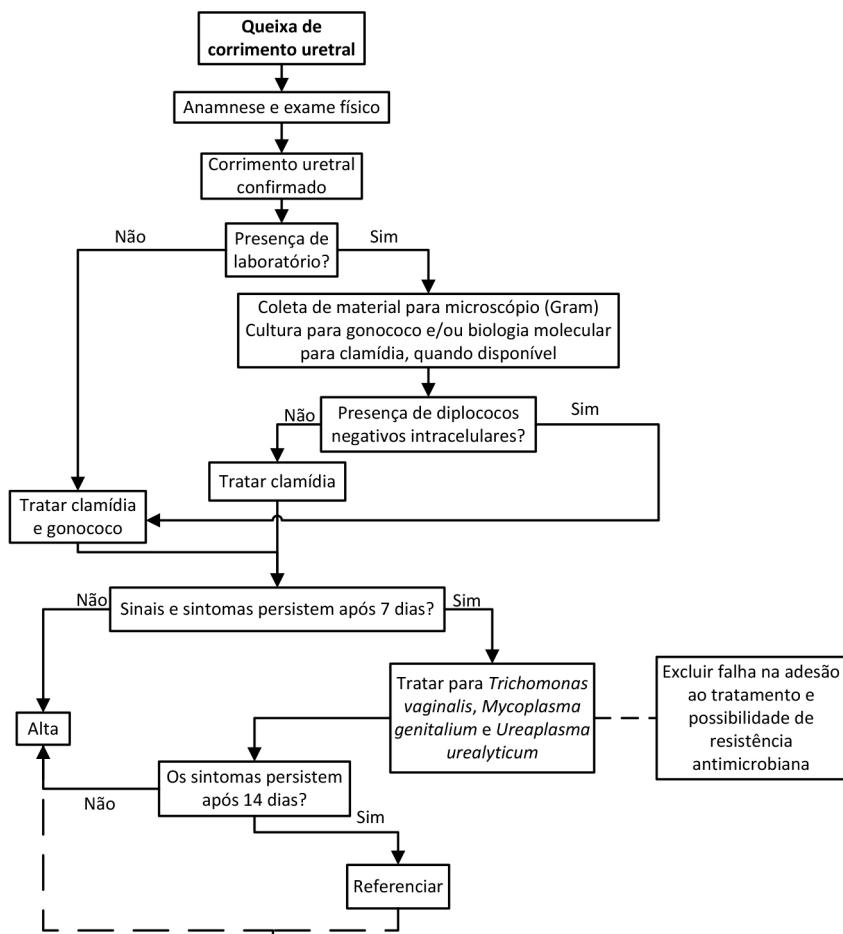
Uretrite gonocócica – gonorreia

Agente	Trata-se de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (diplococo Gram negativo intracelular).
Transmissão	Dá-se, essencialmente, por contato sexual.
Incubação	O período de incubação é curto, de 2 a 5 dias. O risco de transmissão de um parceiro infectado a outro é de 50% por ato.
Característica do corrimento	O sintoma mais precoce da uretrite é uma sensação de prurido na fossa navicular que vai se estendendo para toda a uretra. Após 1 a 3 dias, o paciente já se queixa de ardência miccional (disúria), seguida por corrimento, inicialmente mucoide e que, com o tempo vai se tornando mais abundante e purulento. Se não houver tratamento, ou se esse for tardio ou inadequado, o processo propaga-se ao restante da uretra, com o aparecimento de polaciúria, urgência miccional e sensação de peso no períneo; raramente há hematúria no final da micção.
Complicações	<ul style="list-style-type: none"> - Gerais: a conjuntivite gonocócica entre adultos não é um quadro raro e ocorre basicamente por autoinoculação. Também pode ocorrer peri-hepatite gonocócica na doença sistêmica; - Homem: balanopostite, prostatite, epididimite, estenose uretral (rara), artrite, meningite, faringite, pielonefrite, miocardite, pericardite, septicemia; - Mulher: bartolinite, salpingite, gravidez tubária, esterilidade e doença inflamatória pélvica.
Diagnóstico	O exame de amostras uretrais, colhidas por meio de alças de platina ou <i>swab</i> com a utilização da coloração Gram, constitui-se em um excelente método de diagnóstico para o homem. O achado de diplococos Gram negativos intracelulares típicos faz o diagnóstico em cerca de 95% dos casos em homens.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacino 500mg VO, dose única; ou - Ceftriaxona 250mg IM, dose única; - A menores de 18 anos está contraindicado o uso de ciprofloxacino e ofloxacino.

Uretrite não gonocócica

Agentes	São <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , dentre outros.
Transmissão	Dá-se, essencialmente, por contato sexual.
Incubação	O período de incubação, no homem, é de 14 a 21 dias.
Característica do corrimento	Caracterizado pela presença de corrimentos mucoides discretos, com disúria leve e intermitente. A uretrite subaguda é a forma de apresentação de cerca de 50% dos pacientes com uretrite causada por <i>C. trachomatis</i> . Entretanto, em alguns casos, os corrimentos das uretrites não gonocócicas podem simular, clinicamente, os da gonorreia.

Uretrite não gonocócica	
Complicações	<ul style="list-style-type: none"> - As uretrites causadas por <i>C. trachomatis</i> podem evoluir para: prostatite, epididimite, balanites, conjuntivites (por autoinoculação) e síndrome uretroconjuntivo-sinovial ou síndrome de Fiesinger-Leroy-Reiter; - Mulher: doença inflamatória pélvica.
Diagnóstico	O diagnóstico definitivo da <i>C. trachomatis</i> é feito por cultura celular, por imunofluorescência direta, ELISA e PCR, que são técnicas pouco acessíveis na atenção primária do sistema público de saúde. O achado de 5 piócticos ou mais por campo, em esfregaços uretrais corados pelo Gram, ou de 10 ou mais piócticos por campo em grande aumento no sedimento do 1º jato urinário, somados à ausência de gonococos e aos sinais clínicos, justifica o tratamento como uretrites não gonocócicas.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Azitromicina 1g, VO, em dose única; ou - Doxiciclina 100mg VO, 12/12h, durante 7 dias.



- Informação/educação em saúde;
- Oferta de preservativos e gel lubrificante;
- Oferta de testes para HIV e demais DSTs (sífilis, hepatite B, gonorreia e clamídia), quando disponíveis;
- Ênfase na adesão ao tratamento;
- Vacinação para HBV e HPV, conforme estabelecido;
- Oferta de profilaxia pós-exposição para HIV, quando indicado;
- Oferta de profilaxia pós-exposição às DSTs em violência sexual;
- Notificação do caso, conforme estabelecido;
- Comunicação, diagnóstico e tratamento das parcerias sexuais (mesmo que assintomáticas).

Figura 2 - Corrimento uretral

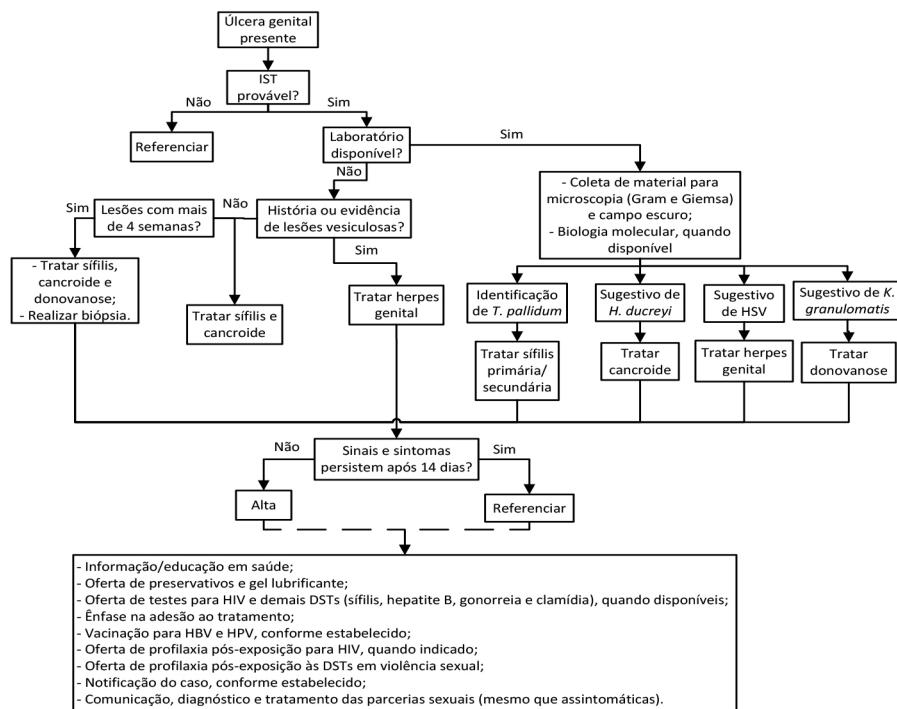


Figura 3 - Úlcera genital

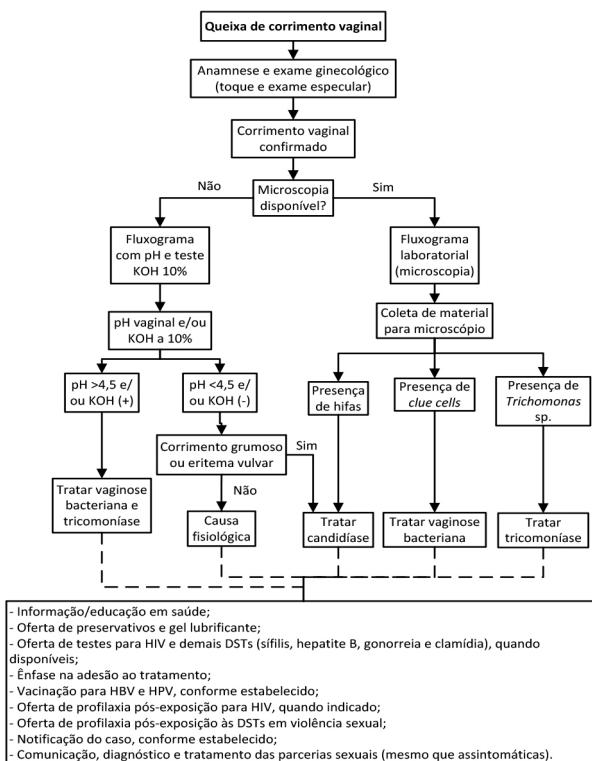


Figura 4 - Corrimento vaginal



3. Infecção pelo papilomavírus

Características gerais:

- Possuem diversos tipos diferentes de vírus, todos denominados com números;
- A maioria dos que causam alterações na pele leva a verrugas, nem todas de DST. Por exemplo, as verrugas vulgares (muito comuns nos dedos das crianças) são causadas por HPV;
- O HPV é importante porque se relaciona muito a câncer de colo de útero em mulheres, câncer de cólon em praticantes de sexo anal e câncer peniano em homens. São hoje também responsabilizados por outros tipos de tumores, como de orofaringe, por exemplo;
- Dos 120 tipos de HPV conhecidos, existem cerca de 40 tipos de HPV que podem ser transmitidos por meio de relação sexual;
- A principal lista de vírus HPV que levam a alterações no homem é descrita a seguir:

Doenças	Números do subtipo de HPV
Verrugas vulgares	2, 7
Verrugas plantares	1, 2, 4, 63
Verrugas planas	3, 10, 8
Verrugas anorretais	6, 11, 42, 44
Lesões anais	6, 16, 18, 31, 53, 58
Câncer genital	- Maior risco: 16, 18, 31, 45;
	- Risco menor: 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59;
	- Provável risco: 26, 53, 66, 68, 73, 82.
Displasia verruciforme	Mais de 15 tipos
Hiperplasia epitelial oral	13, 32
Papiloma oral	6, 7, 11, 16, 32
Câncer orofaríngeo	16
Cisto verrugoso	60
Papilomatose laríngea	6, 11

- Dois são os tipos principais relacionados com o câncer de colo de útero: os subtipos 16 e 18;
- Relacionados a verrugas genitais, são citados os subtipos 6 e 11.

Tratamento

- Verruga por HPV: feito com queimadura, usando ácido tricloroacético, hidrogênio ou outras formas. Em pacientes com grandes verrugas, a exérese cirúrgica é necessária;
- Em mulheres com alteração no colo de útero, a colposcopia é feita com a retirada das lesões.

Profilaxia

- A vacina tetravalente contra o HPV entrou no Programa Nacional de Imunizações Brasileiro em 2014 para crianças de 11 a 13 anos do sexo feminino; também é liberada para mulheres com infecção pelo HIV até os 26 anos;
- A vacina é recomendada para crianças acima de 9 anos (desde 2016, todas as crianças, ao completarem 9 anos, passaram a receber a vacina);
- 2 vacinas são comercializadas no Brasil (Gardasil® e Varilrix®) e protegem contra os vírus 16 e 18 (principais causadores de câncer) e os vírus 6 e 11 (principais causadores de verrugas genitais); atualmente já existem (nos Estados Unidos) vacinas com 9 sorotipos de HPV para proteção;
- Existe tendência a indicar a vacina, também, para meninos, e vacinar mesmo mulheres que já tiverem exame colpocitológico com HPV. Neste último caso, porque a vacina poderia proteger contra outros tipos de vírus aos quais as mulheres ainda não foram expostas (entretanto, não são liberadas para a vacinação pelo Ministério da Saúde).

Prevenção

Os preservativos de látex (os *condoms* normalmente utilizados para prevenção de DSTs) não conseguem proteger contra HPV plenamente como acontece com outros vírus, como o das hepatites e o HIV. Ainda assim, é indicado o uso de camisinhas na proteção.

68

Meningite e outras infecções do sistema nervoso central

1. Introdução

As meningites de origem infecciosa, principalmente as causadas por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista da saúde pública, pela magnitude de sua ocorrência e pelo potencial de produzir surtos. Os principais agentes bacterianos causadores de meningite são:

A - *Neisseria meningitidis* (meningococo)

Bactéria Gram negativa em forma de coco, com diversos sorogrupos, de acordo com o antígeno polissacarídeo da cápsula. Os mais frequentes são os sorogrupos A, B, C, W135, X e Y. Podem também ser classificados em sorotipos e subtipos, de acordo com os抗ígenos proteicos da parede externa do meningococo.

B - *Mycobacterium tuberculosis*

Bacilo não formador de esporos, sem flagelos e que não produz toxinas. É uma espécie aeróbica estrita, necessitando de oxigênio para crescer e se multiplicar. Tem a forma de bastonete, medindo de 1 a 4 micra. Quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen, fixa a fucsina, não se descolorando depois de tratado pelos álcoois (álcool-ácido-resistente).

C - *Haemophilus influenzae*

Bactéria Gram negativa que pode ser classificada, atualmente, em 6 sorotipos (a, b, c, d, e, f), a partir da diferença antigenica da cápsula polissacáridica. O *Haemophilus influenzae*, desprovido de cápsula, se encontra nas vias respiratórias de forma saprófita, podendo causar infecções assintomáticas ou doenças não invasivas, tais como bronquite, sinusites e otites, tanto em crianças como em adultos. A forma capsulada do *Haemophilus influenzae* do tipo B, antes da introdução da vacina Hib, era responsável por 95% das doenças invasivas (meningite, septicemia, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite).

D - *Streptococcus pneumoniae*

Bactéria Gram positiva com característica morfológica estética (cocos), disposta aos pares. É alfa-hemolítica e não agrupável, possuindo mais de 90 sorotipos capsulares.

E - Meningites virais

São representadas principalmente pelos enterovírus. Nesse grupo, estão inclusas as 3 cepas dos poliovírus, 28 cepas de echovírus, 23 cepas do vírus coxsackie A, 6 do vírus coxsackie B e 5 outros enterovírus.

A Tabela a seguir descreve os principais vírus e suas correlações:

Vírus	Crianças e adultos jovens
Coxsackie	Quadro precedido de sintomas gastrintestinais ou de vias aéreas superiores
Ecovírus	Estado geral preservado
Outros enterovírus	Irritação meníngea branda
Adenovírus	Exantema

Em resumo, os causadores mais frequentes de meningite de acordo com o perfil estão representados a seguir:

Principais agentes etiológicos
Bactérias
- <i>Neisseria meningitidis</i> ;
- <i>Haemophilus influenzae</i> ;
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> ;



Bactérias	
- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ;	
- <i>Staphylococcus aureus</i> ;	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ;	
- <i>Escherichia coli</i> ;	
- <i>Klebsiella</i> sp.;	
- <i>Enterobacter</i> sp.;	
- <i>Salmonella</i> sp.;	
- <i>Proteus</i> sp.;	
- <i>Listeria monocytogenes</i> ;	
- <i>Leptospira</i> sp.	
Vírus	
Vírus RNA	
- Enterovírus;	
- Arbovírus;	
- Vírus do sarampo;	
- Vírus da caxumba;	
- Arenavírus – coriomeningite linfocitária;	
- HIV 1.	
Vírus DNA	
- Adenovírus;	
- Vírus do grupo <i>Herpes</i> (HSV 1 e 2);	
- Varicela-zóster;	
- Epstein-Barr;	
- Citomegalovírus.	
Outros	
Fungos	
- <i>Cryptococcus neoformans</i> ;	
- <i>Candida albicans</i> e <i>C. tropicalis</i> .	
Protozoários	
- <i>Toxoplasma gondii</i> ;	
- <i>Trypanosoma cruzi</i> ;	
- <i>Plasmodium</i> sp.	
Helmintos	
- Infecção larvária da <i>Taenia solium</i> ;	
- <i>Cysticercus cellulosae</i> (cisticercose).	

Divisão das meningites por idade	
Situações	Agentes
Idade <1 mês	- <i>S. agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico); - <i>E. coli</i> ; - <i>Listeria</i> sp.
De 1 a 23 meses	- <i>S. agalactiae</i> ; - <i>E. coli</i> ; - <i>Listeria</i> sp.; - <i>S. pneumoniae</i> ; - <i>N. meningitidis</i> ; - <i>H. influenzae</i> .
De 2 a 50 anos	- <i>S. pneumoniae</i> ; - <i>N. meningitidis</i> .
>50 anos	- <i>S. pneumoniae</i> ; - <i>N. meningitidis</i> ; - <i>Listeria</i> sp.

- **Mortalidade das meningites bacterianas:** maior para o *S. pneumoniae* (19%) do que para a *N. meningitidis* (13%) ou o *H. influenzae* (3%). No entanto, a mortalidade da meningite por *S. pneumoniae* é muito menor em crianças com menos de 5 anos (3%) do que em adultos com mais de 60 anos (31%).

- **Frequência de meningites bacterianas:** a mais comum na população em geral é a por pneumococo (*S. pneumoniae*).
- **Meningites vírais:** em apenas 10 a 20% dos casos é possível identificar o agente:
 - Mais frequentes: enterovírus (ecovírus e coxsackie tipos A e B);
 - Caxumba, sarampo, rubéola, Epstein-Barr, adenovírus, raiva, HSV-1 (encefalite herpética); VZV (varicela-zóster) e citomegalovírus (encefalites em imunodeprimidos);
 - Flavivírus e togavírus (antigamente referidos como arbovírus).
- **Meningites crônicas:** causas mais frequentes:
 - Tuberculose;
 - Criptococose;
 - Neoplasias;
 - Sarcoidose.

Algumas características podem ser utilizadas para dirigir o diagnóstico e o possível tratamento.

Agentes	Características
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	<ul style="list-style-type: none"> - Adulto jovem; - Início abrupto; - Evolução rápida; - Petéquias – rash purpúrico; - Instabilidade hemodinâmica.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo)	<ul style="list-style-type: none"> - Idade avançada; - Presença de otite ou sinusite; - Presença de pneumonia; - Imunodepressão: HIV e esplenectomizados; - Trauma cranoencefálico/fratura de base de crânio.
Bacilos Gram negativos	<ul style="list-style-type: none"> - Recém-nascido ou idade avançada (<i>E. coli</i>); - Oite externa maligna (<i>Pseudomonas</i>); - Trauma cranoencefálico/trauma penetrante; - Derivações liquóricas (derivações ventriculoperitoneal e ventricular externa); - Pós-operatório de Neurocirurgia.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Trauma cranoencefálico/trauma penetrante; - Derivações liquóricas (derivações ventriculoperitoneal e ventricular externa); - Pós-operatório de Neurocirurgia; - Celulite de face/periorbitária.
<i>Listeria monocytogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Extremos de idade: recém-nascidos e >50 anos; - Imunodeprimidos.

2. Fisiopatologia

- Infecção do trato respiratório superior, otite aguda (ou mastoidite) ou pneumonia comumente acompanham ou antecedem o quadro clínico;
- Em crianças, otite, sinusite, pneumonia e celulite periorbitária são situações predisponentes.

3. Quadro clínico

A - História

- Suspeita diagnóstica sempre que um paciente apresenta febre e manifestações neurológicas, sobretudo se há história pregressa de outra moléstia infecciosa ou de trauma cranoencefálico;
- Início agudo de febre, cefaleia generalizada, rigidez de nuca e vômitos.

B - Exame físico

Sinal de Kernig (originalmente Köernig)

O examinador flete a coxa do paciente, em decúbito dorsal, sobre o quadril em 90° e, em seguida, procura estender a perna sobre a coxa. Há intensa contratura dos músculos posteriores da coxa se houver meningismo, impedindo a conclusão da manobra.



Sinal de Brudzinski

Há flexão involuntária das coxas quando o examinador tenta elevar a cabeça do paciente, fletindo-a sobre o peito.



Sinal de Lasègue

Com o paciente em decúbito dorsal e membros inferiores estendidos, o examinador faz flexão passiva da coxa sobre a bacia. É considerado positivo quando há dor na face posterior do membro examinado.



Sinal de Lewinson (conhecido como prova de Lewinson)

Este é um sinal meningorradicular. Avalia se o paciente toca o tórax com o mento sem abrir a boca. Se não conseguir tocar o tórax por dor e precisar abrir a boca para isso, a prova é considerada positiva.



Sinal de Naffziger

Compressão das jugulares por aproximadamente 10 segundos. Isso causará radiculalgie pelo aumento da pressão intradural e consequentemente na pressão líquórica.



Características específicas da meningite

- Lesões petequiais, purpúricas ou equimóticas: sugerem infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*), mas podem surgir com outras etiologias;
- Alteração dos nervos cranianos (nervo craniano VI inicialmente por hipertensão intracraniana): 5 a 10% dos adultos;
- Crises convulsivas: 20 a 30% dos pacientes podem apresentá-las;
- Sinais focais: 25% dos adultos;
- Meningismo sem meningite: abscessos retrofaríngeos, laringite ou adenite cervical grave, artrite ou osteomielite nas vértebras cervicais, pneumonia no lobo superior, hemorragia subaracnoide, tétano e pielonefrite.

C - Em crianças menores de 3 meses

O quadro é inespecífico, sobrepondo-se ao de uma infecção qualquer com febre ou hipotermia.

D - Em crianças menores de 2 anos (nas quais a meningite é mais frequente)

Os sinais meníngeos clássicos costumam estar ausentes mesmo com meningite franca.

E - Nas encefalites

- Predomina o comprometimento do sensório (confusão mental, estupor, coma);
- O estado geral é menos comprometido do que nas meningites bacterianas, sem sinais de sepse, choque ou coagulação intravascular disseminada.

F - Nas meningites crônicas

Apresentação indolente, com sintomas semelhantes aos da meningite aguda ou com alteração da atividade intelectual, acompanhada ou não de febre.

4. Complicações

- Abscesso cerebral, coleção subdural, cerebrite, ventriculite, hipertensão intracraniana (edema vasogênico ou citotóxico, inflamação), hidrocefalia comunicante e não comunicante, trombose de seios venosos, hemorragia subaracnoide, vasculite, arterite necrosante, trombose venosa, infarto cerebral e mielite transversa;
- Hemiparesia e convulsões focais sugerem abscessos ou isquemia cerebral.

5. Sequelas

- Déficits motores e cognitivos, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem, distúrbios de comportamento, déficits de pares cranianos, hidrocefalia e convulsões;
- Em 10% das crianças, ocorre perda de audição neurosensorial persistente;
- Lesão neurológica residual: em até 10 a 20% de todos os pacientes que se recuperam.

6. Diagnóstico

A - Líquido cerebrospinal (LCE)

a) Realizar punção lombar em todo paciente com suspeita de meningite

b) Contraindicações à coleta do LCE: nessas situações, introduzir empiricamente antibioticoterapia

- Suspeita de hipertensão intracraniana (paralisia dos nervos abducente e oculomotor, hipertensão, bradicardia, irregularidade respiratória ou apneia, decorticação e descerebração, estupor e coma ou papiledema);
- Instabilidade hemodinâmica grave;
- Infecção de pele no local da punção;
- Plaquetas <10.000/mm³ (absoluta) e entre 10.000 e 70.000 (relativa).

c) Contagem de células

- Pleocitose (aumento do número de células) neutrofílica ocorre nas meningites bacterianas e na fase inicial das meningites virais (primeiras 6 a 12 horas);
- Pleocitose com culturas negativas implica diagnósticos diferenciais: meningoencefalite viral, infecção parameningea, doença neoplásica, hemorragia subaracnoide, traumatismo e meningite bacteriana parcialmente tratada.

d) Bacterioscópico (Gram)

Direciona o tratamento e ajuda a definir, com rapidez, a profilaxia, até o resultado da cultura.

- Cocos Gram positivos isolados e aos pares: *S. pneumoniae*;
- Bacilos ou cocobacilos Gram negativos: *H. influenzae*;
- Diplococos Gram negativos: *N. meningitidis*;
- Bacilos Gram positivos delicados: *Listeria monocytogenes*;
- Bacilos Gram negativos grosseiros: enterobactérias;
- Gram não conclusivo: pesquisar BAAR (Bacilos Álcool-Ácido-Resistentes) e *Cryptococcus* (tinta da China).

**e) Culturas**

Padrão-ouro para o diagnóstico, apesar de ter perdido um pouco de espaço para a PCR.

f) Detecção de antígeno bacteriano para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B, *N. meningitidis* (grupos A e C) e *Streptococcus* do grupo B

- Aglutinação pelo látex: antígenos no líquido cerebrospinal (*Cryptococcus neoformans* – detecção com alta especificidade e sensibilidade quando em diluição >1:4);
- Contraimunoeletroforese: antígenos no líquido cerebrospinal e no soro (em desuso, por conta da PCR).

g) PCR (reação em cadeia da polimerase)

- Para diagnóstico de meningoite por tuberculose;
- Cada vez mais usada em meningoites bacterianas com cultura positiva, pois o paciente já estava em uso de antimicrobianos antes da coleta do liquor. O uso é feito em substituição à contraimunoeletroforese.

Padrão das meningoites no líquido cerebroespinal				
Meningite		Liquor		
Meningites	Células	Tipos de células	Proteína	Glicose
Viral	5 a 500	Linfócitos (>60%)	Normal ou aumentada (80 a 100)	Normal
Bacteriana	100 a 2.000	Neutrófilos (>90%)	Aumentada (80 a 1.000)	Muito baixa
Tuberculose	10 a 500	Linfócitos	Aumentada (até 200)	Discretamente baixa
Fungos	10 a 100	Linfócitos	Aumentada	Discretamente baixa
Cisticercose	1 a 100	Linfócitos/eosinófilos	Aumentada	Normal
Meningoencefalite herpética	10 a 200	Linfócitos	Aumentada (até 200)	Normal
Meningoencefalite por toxoplasmose	Normais ou discretamente alteradas	Linfócitos	Normal	Normal
Valores normais	Até 4	--	<40	2/3 da glicemia

B - Indicações para exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética)

Apesar de recomendada sempre que possível, em algumas situações a tomografia de crânio é mandatória antes da punção:

- Imunossupressão (infecção pelo HIV, terapia imunossupressora, transplante de órgãos sólidos ou células tronco);
- História de doença do sistema nervoso central (lesão com efeito de massa, acidente vascular cerebral ou infecção focal);
- Crise convulsiva nova (com uma semana de apresentação);
- Papiledema;
- Alteração no nível de consciência;
- Déficit neurológico focal.

C - Guia para avaliação de exames no paciente com meningoite

Infeções	Exames indicados
Meningites bacterianas agudas	Líquido cerebrospinal; tomografia e ressonância magnética não têm indicação, exceto nas meningoites de evolução desfavorável (arrastada, com piora do estado geral durante o tratamento, com sinais de localização, com piora da consciência).
Meningites virais agudas	Líquido cerebrospinal; tomografia e ressonância magnética são indicadas apenas em circunstâncias específicas.

Infecções	Exames indicados
Meningoencefalite herpética	Ressonância magnética mostra lesões do lobo temporal (necrose); eletroencefalograma: atividade periódica (descargas chamadas de PLEDS); líquido cerebrospinal após exame de imagem (se necessário); PCR positiva para HSV-1 (1ª semana); anticorpos específicos (geralmente, IgG) a partir da 2ª semana (diagnóstico de certeza).
Neurotuberculose	Tomografia e ressonância magnética podem sugerir granulomas, espessamento meníngeo, calcificações, hidrocefalia e sofrimento vascular localizado; líquido cerebrospinal: meningoencefalite com neutrófilos, proteína elevada (moderada), glicose moderadamente diminuída, lactato aumentado, adenosina deaminase aumentada (não é patognomônica, mas é altamente sugestiva), PCR positiva para micobactérias (ainda feita com valores não padronizados), identificação do agente (rara); a dosagem de gammainterferona aumentada também sugere o diagnóstico.
Neuromicoses	Tomografia e ressonância magnética mostram: granulomas, espessamento meníngeo, calcificações (raras) e hidrocefalia; líquido cerebrospinal: meningoencefalite com neutrófilos, proteína elevada (moderada), glicose moderadamente diminuída, possibilidade de o paciente apresentar, como única alteração, aumento da pressão liquórica, possibilidade de a adenosina deaminase estar aumentada, presença de leveduras ou antígenos (cripto), presença de anticorpos (difícil, mas significativa).
Neurocisticercose	Tomografia e ressonância magnética mostram: cistos (com ou sem escólex) íntegros, em degeneração (granulomas) ou calcificados; possibilidade de ser normal na fase inicial; possibilidade de líquido cerebrospinal mostrar uma meningite crônica, apenas com alterações inespecíficas ou mesmo normal (raro), obtenção do diagnóstico pela pesquisa de anticorpos específicos; possibilidade de o liquor apresentar aumento de eosinófilos.

7. Meningococcemia aguda

- Pode ou não estar associada à meningite meningocócica (por esse motivo, justifica sempre realizar coleta de hemoculturas na suspeita de meningite ou meningoencefalite, para melhorar diagnóstico);
- Pródromo febril, seguido de *rash* cutâneo macular, petequial ou purpúrico, mialgia, artralgia, sintomas de vias aéreas superiores e toxemia;
- Há complicações com isquemia de extremidades, insuficiências renal e respiratória, além de choque séptico;
- Necrose de adrenais: síndrome de Waterhouse-Friderichsen, que se manifesta por insuficiência adrenocortical aguda;
- É chamada fulminante quando leva a óbito em poucas horas;
- A mortalidade é alta (até 20%); além disso, o quadro pode deixar sequelas (retardos mental e psicomotor e, quando acomete crianças pequenas, déficit motor e epilepsia).

8. Tratamento

Lembre-se: os extremos de idade são os únicos a apresentar bactérias diferentes. No restante, o perfil microbiológico é muito semelhante.

Recomendação de antibioticoterapia nos casos de meningite bacteriana sem etiologia determinada		
Faixas etárias	Antibióticos (1ª escolha)	Antibióticos (2ª escolha)
≤2 meses	Ampicilina + aminoglicosídeo (gentamicina ou amicacina)	Cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima ou ceftriaxona) + ampicilina
3 meses a 18 anos	Ceftriaxona ou cefotaxima	Meropeném ou cloranfenicol
19 a 50 anos	Ceftriaxona	Meropeném ou cloranfenicol
>50 anos	Ampicilina + ceftriaxona	Ampicilina + fluoroquinolona

O tratamento preconizado está exposto na Tabela a seguir:

Recomendação de antibioticoterapia, segundo etiologia				
Agentes	Antibióticos	Doses (IV)	Intervalo	Duração
<i>Neisseria meningitidis</i>	- Penicilina G cristalina; ou	300 a 500.000UI/kg/d até 24.000.000UI/d	3/3h ou 4/4h	7 dias
	- Ampicilina.	200 a 400mg/kg/d até 15g/d	4/4h ou 6/6h	
<i>Haemophilus influenzae</i>	- Cloranfenicol; ou	75 a 100mg/kg/d até 6g/d	6/6h	7 a 10 dias
	- Ceftriaxona.	100mg/kg/d até 4g/d	12/12h ou 24/24h	

Recomendação de antibioticoterapia, segundo etiologia				
Agentes	Antibióticos	Doses (IV)	Intervalo	Duração
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- Penicilina G cristalina (se sensibilidade comprovada por concentração inibitória mínima); ou	300 a 500.000UI/kg/d até 24.000.000UI/d	3/3h ou 4/4h	10 a 14 dias
	- Ceftriaxona.	200 a 400mg/kg/d até 15g/d	4/4h ou 6/6h	
<i>Staphylococcus</i>	- Oxacilina; ou	200mg/kg/d até 12g/d	4/4h ou 6/6h	21 dias
	- Vancomicina.	300 a 400mg/kg/d até 2g/d	6/6h	
Enterobactérias	- Ceftriaxona; ou	100mg/kg/d até 8g/d	12/12h ou 24/24h	14 a 21 dias
	- Sulfametoxazol + trimetoprima.	100mg/kg/d	8/8h ou 12/12h	
<i>Pseudomonas</i>	- Ceftazidima + amicacina; ou	100mg/kg/d até 8g/d ou 20 a 30mg/kg/d até 1,5g/d	8/8h	21 dias
	- Carbenicilina + amicacina.	400 a 600mg/kg/d até 30g/d	3/3h	

O tratamento da meningite tuberculosa é feito com o esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol), padronizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

Tratamento em adultos (tempo: 10 a 14 dias)	
Empírico	- Ceftriaxona (2g IV, 12/12h); ou - Cefotaxima.
Empírico em suspeita de <i>Listeria</i> (>50 anos e imunocomprometido)	Cefalosporina de 3ª geração (habitualmente, ceftriaxona 2g IV, 12/12h) + ampicilina (2g IV, 4/4h)
Empírico após trauma crânioencefálico, trauma medular ou neurocirurgia	Vancomicina 1g IV, 12/12h + ceftazidima 2g IV, 8/8h
<i>S. pneumoniae</i>	- Penicilina G (4.000.000UI, 4/4h); ou - Cefalosporina de 3ª geração (geralmente ceftriaxona 2g IV, 12/12h); ou - Vancomicina 1g IV, 12/12h (apenas se comprovada resistência às outras).
<i>N. meningitidis</i>	- Penicilina G 4.000.000UI, 4/4h; ou - Cefalosporina de 3ª geração (habitualmente ceftriaxona 2g IV, 12/12h); - Manter por 5 dias após o término da febre; - Isolamento respiratório por 24 horas.
<i>H. influenzae</i>	Cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona 2g IV, 12/12h)
<i>S. aureus</i>	- Oxacilina (2g IV, 4/4h); ou - Vancomicina (1g IV, 12/12h) se <i>S. aureus</i> meticilinorresistente.
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	Vancomicina 1g IV, 12/12h
Bacilos Gram negativos	Cefalosporina de 3ª geração (habitualmente 2g IV, 12/12h)
<i>Pseudomonas</i>	Ceftazidima (2g IV, 8/8h) + aminoglicosídeo (habitualmente gentamicina 80mg, 8/8h)
<i>Listeria monocytogenes</i>	- Ampicilina (2g IV, 4/4h); ou - Penicilina G (4.000.000UI, 4/4h) + aminoglicosídeo (gentamicina 80mg IV, 8/8h); - Manter por 3 a 4 meses.
Encefalite herpética	Aciclovir (o tratamento nas primeiras 24 horas do início dos sintomas diminui o risco de complicações e sequelas neurológicas)
Meningite criptocócica	Anfotericina B inicialmente e depois fluconazol

O tratamento de tuberculose no sistema nervoso central segue as recomendações a seguir:

Regimes	Fármacos	Faixas de peso	Unidades/dose	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275, comprimido em dose fixa combinada	20 a 53kg	2 comprimidos	2
		36 a 50kg	3 comprimidos	
		>50kg	4 comprimidos	

Regimes	Fármacos	Faixas de peso	Unidades/dose	Meses
7RH Fase de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 cápsula	20 a 35kg	1 cápsula 300/200	7
		36 a 50kg	1 cápsula 300/200 + 1 cápsula 150/100	
		>50kg	2 cápsulas 300/200	

Observação: na meningoencefalite tuberculosa, deve ser associado corticosteroide ao esquema antituberculose: prednisona oral (1 a 2mg/kg/d) por 4 semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4mg/kg/d), por 4 a 8 semanas, com redução gradual da dose nas 4 semanas subsequentes.

R: Rifampicina; H: Isoniazida; Z: Pirazinamida; E: Etambutol.

Fonte: Ministério da Saúde.

O uso de corticoides na meningite ainda é motivo de muita discussão. No que tange aos consensos existentes, as indicações estão descritas a seguir:

Situações em que o uso de corticoides é sugerido

- Hipertensão intracraniana com imagem sugestiva de edema cerebral importante e desvio de linha média (ou casos fortemente suspeitos);
- Paralisia de pares cranianos ou outras evidências de espessamento de meninges basilares, como hidrocefalia;
- Sinais de aracnoidite, como quadros de algia torácica ou lombossacral, ou em exames de neuroimagem;
- Início da terapia antibiótica caso não se tenha ainda definição do agente;
- Meningite tuberculosa.

9. Profilaxia

Meningite meningocócica

- Contactantes do mesmo domicílio;
- Domicílios coletivos, se do mesmo alojamento;
- Contato prolongado com caso-índice em ambiente fechado;
- Profissionais de saúde, se houver contato com secreções sem proteção nas primeiras 24 horas de tratamento;
- Rifampicina 600mg VO, 12/12h, durante 2 dias, ou ciprofloxacino 500mg VO, em dose única.

Meningite por *H. influenzae*

- Contactantes do mesmo domicílio, inclusive adultos se, além do caso-índice, houver na mesma residência outra criança com idade inferior a 4 anos;
- Domicílios coletivos, se do mesmo alojamento;
- Creche ou pré-escola em que existam comunicantes íntimos do caso-índice com idade inferior a 2 anos; diante da ocorrência de um 2º caso confirmado, indica-se a profilaxia para todos os contatos íntimos, inclusive para adultos;
- Rifampicina 20mg/kg até a dose máxima de 600mg/d, durante 4 dias.

10. Vacina

- A existência de vacina na rede pública para *Haemophilus influenzae* diminuiu visivelmente as infecções por essa bactéria na década de 1990;
- Desde 2011, o esquema vacinal básico no calendário nacional de vacinação contempla as vacinas contra meningococo (meningo C) e contra pneumococo (pneumo10);
- A vacina meningocócica C terá sua faixa etária ampliada gradativamente até 2020, sendo vacinadas crianças e adolescentes de 9 até 13 anos. O esquema vacinal para esse público será um reforço ou uma dose única, conforme situação vacinal;
- Apesar de a pneumo10 aparentemente ter mais impacto contra cepas de *S. pneumoniae* causadoras de infecções de vias aéreas superiores e pneumonia, espera-se queda de meningites por meningococo e por pneumococos nos próximos anos;
- Na rede privada, há a vacina conjugada ACWY, que protege contra os sorotipos W135, A, Y e C das meningites meningocócicas. Na rede privada, existe ainda a vacina contra meningococo B, realizada em 2 doses.

69

Sepse

1. Introdução

A - Bacteriemia oculta ou oligossintomática

- É frequente, mas controlada pelo sistema imune;
- Febre é o sinal mais prevalente; calafrios podem surgir durante ou depois;
- Em recém-nascidos e lactentes <3 meses, pode cursar com hipotermia.

B - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é definida pela presença de 2 ou mais dos achados a seguir:

- Temperatura >38°C ou <36°C;
- FC >90bpm (não confundir com o conceito de taquicardia, que é de FC >100bpm);
- FR >20irpm ou paCO₂ <32mmHg ou necessidade de ventilação mecânica;
- Leucócitos >12.000 células/mm³ ou <4.000 células/mm³, ou presença de >10% de formas imaturas de neutrófilos.

C - Sepse

Critérios definidores de sepse, segundo a *Surviving Sepsis Campaign de 2015*

Infecção documentada ou suspeita e algumas das seguintes características:

<ul style="list-style-type: none"> - Variações gerais: <ul style="list-style-type: none"> · Febre (>38,3°C para temperatura oral); · Hipotermia (temperatura <36°C); · Ritmo cardíaco >90bpm ou mais de 2 vezes o valor normal para a idade; · Taquipneia; · Estado mental alterado; · Edema significativo ou balanço hídrico positivo (>20mL/kg durante 24 horas); · Hiperglicemia (glicose plasmática >140mg/dL) na ausência de diabetes.
<ul style="list-style-type: none"> - Sinais inflamatórios (1 deles): <ul style="list-style-type: none"> · Leucócitos acima de 12.000/µL; · Leucopenia <4.000/µL; · Contagem normal de leucócitos com mais de 10% de formas imaturas; · Proteína C reativa plasmática maior do que 2 vezes acima do valor normal; · Procalcitoninas plasmáticas mais do que 2 vezes acima do valor normal.
<ul style="list-style-type: none"> - Variações hemodinâmicas: <ul style="list-style-type: none"> · Hipotensão arterial (PA_{sist} <90mmHg, PA_{med} <70mmHg ou queda na PA sistólica >40mmHg em adultos).
<ul style="list-style-type: none"> - Variações de disfunção orgânica: <ul style="list-style-type: none"> · Hipoxemia arterial (relação paO₂–FiO₂<300); · Oligúria aguda (débito urinário <0,5mL/kg/h por, pelo menos, 2 horas, apesar da ressuscitação volêmica adequada); · Aumento de creatinina >0,5mg/dL ou 44,2µmol/L; · Anormalidades de coagulação (INR >1,5 ou TTPA >60s); · Ausência de ruidos hidroáreos; · Trombocitopenia (contagem de plaquetas <100.000/µL); · Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4mg/dL).
<ul style="list-style-type: none"> - Variações de perfusão cutânea: <ul style="list-style-type: none"> · Hiperlactemia (>1mmol/L); · Capilaridade diminuída.

Definições e diagnóstico	
Sepse grave	<ul style="list-style-type: none"> - Sepse apresentando hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, quaisquer das alterações a seguir, provavelmente devido à infecção: <ul style="list-style-type: none"> · Hipotensão; · Lactato aumentado; · O débito urinário <0,5mL/kg/h durante mais de 2 horas, apesar de reposição volêmica adequada; · A lesão pulmonar aguda com $\text{paO}_2 - \text{FiO}_2 < 250$ na ausência de pneumonia como fonte de infecção; · A lesão pulmonar aguda com $\text{paO}_2 - \text{FiO}_2 < 200$ na presença de pneumonia como fonte de infecção; · Creatinina >2mg/dL; · Bilirrubina >2mg/dL; · Contagem de plaquetas <100.000; · Coagulopatia (RNI >1,5).
Choque séptico	<ul style="list-style-type: none"> - Sepse grave com hipoperfusão e hipotensão não responsiva a adequada reposição volêmica e necessidade de drogas vasoativas; - Possível evolução para sinais de Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS, em inglês, MODS). Atualmente, existe a tendência a considerar a DMOS causada, principalmente, pelos fatores inflamatórios da sepse, ainda mais com todo o restante descrito como consequência desse fator inflamatório inicial. Dentre essas disfunções, aquelas com mais destaque são síndrome da angústia respiratória aguda – “pulmão de choque”, insuficiência renal aguda e coagulação intravascular disseminada.

- Fisiopatologia

Alguns mediadores que são utilizados e seus papéis na sepse são descritos a seguir:

Classes	Mediadores	Fontes	Papéis na sepse
Citocinas pró-inflamatórias	TNF-alfa	Macrófagos ativados	Febre, hipotensão, ativação de neutrófilos e células endoteliais
	IL-1-beta	Monócitos, macrófagos, linfócitos e células endoteliais	Febre, hipotensão, ativação de macrófagos e células T, supressão miocárdica
	IL-6	Células T e B e células endoteliais	Indução da proliferação de linfócitos
	IL-17	Células T	Indução da produção de citocinas e quimiocinas
Citocinas anti-inflamatórias	IL-10	Células epiteliais, monócitos e linfócitos	Redução da ativação de macrófagos, ↓ produção de TNF-alfa
Quimiocinas	IL-8 (CXCL8)	Macrófagos e monócitos	Quimiotaxia para neutrófilos e células T
Fatores endoteliais	NO	Células endoteliais	↑ permeabilidade vascular, depressão miocárdica, ↑ translocação bacteriana
Mediadores lipídicos	PGs	Células imunes efetoras e pâncreas	↑ reatividade das vias aéreas, vasoconstrição, agregação plaquetária, ↑ permeabilidade vascular
	LTs		
	TX		
	PAF	Células endoteliais, macrófagos e neutrófilos	↑ liberação de histamina de plaquetas, ativação de células endoteliais

TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina-6; IL-17: interleucina-17; IL-10: interleucina-10; IL-8: interleucina-8; NO: óxido nítrico; PGs: prostaglandinas; LTs: leucotrienos; TX: tromboxano; PAF: fator ativador de plaquetas.

2. Manifestações clínicas

1ª fase	<ul style="list-style-type: none"> - Pode não ocorrer ou ser curta; - Sinais hiperdinâmicos: taquicardia e taquipneia, pulsos amplos (pressão divergente, queda da pressão arterial diastólica por vasodilatação periférica e por aumento do débito cardíaco), tempo de enchimento capilar ainda preservado, pele e extremidades quentes e diurese mantida.
2ª fase	<ul style="list-style-type: none"> - Sinais de colapso vascular – choque distributivo; - Hipovolemia relativa (vasodilatação) e absoluta (perda de líquido vascular por lesão endotelial), baixo débito cardíaco, aumento da acidose (hiperlactatemia) e hipoperfusão periférica; - Tempo de enchimento capilar prolongado (>3 segundos), extremidades frias, cianose periférica, pulsos finos, oligúria, agitação ou letargia (encefalopatia metabólica e hipoperfusão cerebral).



3. Diagnóstico

Focos	Os focos são pneumonia, otite, sinusite, mastoidite, laringoamigdalite, infecção urinária, abscessos superficiais ou intra-abdominais, peritonite, flebite, artrite séptica ou osteomielite, cateteres infectados, celulite, meningite, enterocolite etc.
Hemoculturas	Colher antes de iniciar os antibióticos. Identificam agentes e fornecem antibiograma com sensibilidade em torno de 50 a 75% (com amostra única). Colher, pelo menos, 2 pares, sendo ao menos 1 de sítio periférico. Se houver cateter implantado há mais de 48 horas, colher 1 hemocultura de cada cateter e de cada lúmen.
Leucocitose	Desvio à esquerda, neutrofilia e plaquetopenia são frequentes. Quanto mais intensa a leucocitose, >12.000 leucócitos, maior a possibilidade de bactériemia e sepse. Mais específicos do que a leucocitose são desvios à esquerda, neutrofilia, granulações tóxicas e vacuolização dos neutrófilos; leucopenia pode ser sinal de sepse também, desde que associada a desvio importante e sem outro motivo.
Exames gerais	Obrigatoriamente frequentes, para monitorizar a repercussão sistêmica da infecção, com gasometria arterial, lactato, avaliação das funções renal e hepática e provas de coagulação

4. Tratamento

Surviving Sepsis Campaign de 2015 – metas para as 3 primeiras horas

- 1 - Colher lactato plasmático.
- 2 - Colher hemocultura antes da administração de antibióticos.
- 3 - Administrar antibiótico de largo espectro (preferencialmente na 1ª hora).
- 4 - Administrar cristaloide na dose de 30mL/kg na vigência de hipotensão ou lactato $\geq 4\text{mmol/L}$ (36mg/dL).

Surviving Sepsis Campaign de 2015 – metas para as 6 primeiras horas

- 5 - Administrar vasopressores (para hipotensão que não responde à reanimação volêmica) para manter PAM $\geq 65\text{mmHg}$. Drogas de escolha: noradrenalina.
 - 6 - Em caso de hipotensão arterial persistente, apesar de reposição volêmica (choque séptico) ou lactato inicial $\geq 4\text{mmol/L}$ (36mg/dL):
 - Medida da Pressão Venosa Central (PVC)*;
 - Medida da saturação de oxigênio venoso central (SvCO_2)*;
 - Acessar novamente a correta infusão de volume por meio dos itens da próxima Tabela.
 - 7 - Verificar novamente lactato, caso esteja inicialmente elevado*.
- * Alvos de reanimação quantitativa inclusa nas orientações são:
- PVC $\geq 8\text{mmHg}$;
 - $\text{SvCO}_2 \geq 70\%$;
 - Normalização de lactato.

Mudanças no pacote de 6 horas em 2015, principalmente relacionadas à reavaliação de volume adequado, de acordo com a Tabela:

Reaccesso do volume e da perfusão tecidual: documentar

- Repetir o exame focado em possíveis motivos (reavaliação dos sinais vitais, motivos de baixa perfusão etc.);
- Ou 2 dos seguintes:
 - Medir a PVC;
 - Medir a SvCO_2 ;
 - Ecocardiograma à beira do leito;
 - Acesso dinâmico da resposta aos fluidos com elevação de membros inferiores ou mudança no tipo de fluido.

Antibioticoterapia

- Iniciar antibioticoterapia o mais precocemente possível, idealmente na 1ª hora após o reconhecimento da sepse grave ou do choque séptico;
- Está recomendada antibioticoterapia de largo espectro, com boa penetração no sítio presumido de infecção;
- Reavaliar o esquema terapêutico e o descalonamento, de acordo com os agentes prováveis de focos identificados e/ou os resultados de culturas e antibiogramas;
- Duração da antibioticoterapia: de 7 a 10 dias. Prolongar se a resposta for lenta, se houver imunodepressão de base (incluindo neutropenia) ou se existir foco fechado em que a drenagem não foi possível;
- Suspender a antibioticoterapia se identificada causa não infecciosa.

Sugestões de antibioticoterapia

- Sepse de origem comunitária: iniciar com ceftriaxona 1g IV a cada 12 horas ou cefotaxima 2g IV a cada 8 horas;
- Se o foco sugerir *Staphylococcus* (abscessos na pele ou nos dentes, piôdermites), acrescentar oxacilina 2g IV a cada 6 horas;
- Crianças menores de 2 meses devem ser tratadas com ampicilina + gentamicina ou cefotaxima/ceftriaxona;
- Foco hospitalar: ampliar cobertura para Gram negativos (*Pseudomonas*) e *Staphylococcus*. Deve-se seguir o padrão de cobertura do hospital segundo o perfil microbiano local. Em geral, amplia-se o esquema antibiótico para cefalosporina de 3ª geração com cobertura para *Pseudomonas*, como ceftazidima 2g IV a cada 8 horas (ou de 4ª geração, como cefepima 2g IV a cada 8 horas) associada a vancomicina (1g a cada 12 horas), com posterior descalonamento guiado por culturas;
- Alternativas em infecções hospitalares graves são imipeném + meropeném e piperacilina + tazobactam;
- Outras medidas de controle de foco: drenagem de focos fechados, debridamentos, procedimentos cirúrgicos cavitários – instituição precoce, quando indicadas;
- Remover cateteres e outros dispositivos invasivos se houver suspeita de foco infeccioso relacionado;
- Considerar o uso de corticosteroides em choque séptico pouco responsável à expansão volêmica e a drogas vasoativas (escolha: hidrocortisona).

5. Mudanças nos conceitos de sepse

- III Consenso Internacional de Sepse – 2016

O consenso usa como principal método o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), que avalia respiração, coagulação e alterações hepática, cardiovascular, neurológica e renal.

O choque séptico é definido como subdivisão da sepse, com valores acima de 4, necessidade de droga vasoativa para manutenção de PAM ≥ 65 mmHg e lactato sérico ≥ 2 mmol/L.

Escore SOFA (relacionado à sepse)					
Sistema/escore	0	1	2	3	4
Respiração: PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) com suporte ventilatório	<100 (13,3) com suporte ventilatório
Coagulação: plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Hepático: bilirrubina, mg/dL ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	$<1,2$ (20)	1,2 a 1,9 (20 a 32)	2 a 5,9 (33 a 101)	6 a 11,9 (102 a 204)	>12 (204)
Cardiovascular	PAM ≥ 70 mmHg	PAM <70 mmHg	Uso de dopamina <5 ou qualquer dose de dobutamina	Uso de dopamina 5,1 a 15 ou adrenalina $\leq 0,1$ ou noradrenalina $\leq 0,1$	Uso de dopamina >15 ou adrenalina $>0,1$ ou noradrenalina $>0,1$
Sistema nervoso central: escala de Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	<6
Renal: creatinina – mg/dL ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	$<1,2$ (110)	1,2 a 1,9 (110 a 170)	2 a 3,4 (171 a 299)	3,5 a 4,9 (300 a 440)	>5 (440)
Débito urinário (mL/d)	$<1,2$ (110)	1,2 a 1,9 (110 a 170)	2 a 3,4 (171 a 299)	<500	<200

O Quick SOFA (qSOFA) é destinado a pacientes que não estão internados e necessitam de avaliação rápida. Cada uma destas características conta 1 ponto e qualquer valor >2 indica sepse neste caso:

- FR ≥ 22 irpm;
- Alteração do nível de consciência;
- Pressão sistólica ≤ 100 mmHg.

Há diversas críticas com relação a essas mudanças. A Sociedade Latino-Americana de Sepse (ILAS), que é o órgão que as sociedades brasileiras seguem (com membros inclusive brasileiros), apresenta como principal crítica o fato de que alguns pacientes só seriam determinados como sepse quando estivessem muito graves, o que poderia

aumentar a mortalidade em países emergentes (que já é alta). Em outras situações, o paciente poderia ser classificado como sepse sem tê-la. Um exemplo é o caso de um paciente neurológico, que chegasse com Glasgow <13. Ele pode ter alteração de FR e ser classificado como sepse (pontos >2 no qSOFA), mesmo não sendo associado a quadro infecioso. Por esse motivo, este capítulo manteve ambos os consensos.

Resumidamente, as principais diferenças entre os guias são:

	Consenso do Surviving Sepsis Campaign (antigo)	III Consenso Internacional (2016)
Conceito de sepse	SRIS do hospedeiro associada a infecção	Disfunção de órgãos com risco de vida devido à resposta desregulada do hospedeiro à infecção
Sepse	Infecção suspeita + SRIS (2 ou mais dos seguintes: temperatura >38°C ou <36°C; FC >90bpm; FR >20irpm ou PaCO ₂ <32mmHg; leucócitos >12.000/mm ³ ou <4.000/mm ³ ou >10% bandas imaturos)	Infecção suspeita + Aumento de 2 pontos ou mais no escore SOFA ou 2 pontos no qSOFA (hipotensão com PAS ≤100mmHg; alteração no nível de consciência; taquipneia ≥22irpm)
Sepse severa	Sepse + (PAS <90mmHg ou PAM <65mmHg; lactato >2mmol/L; INR >1,5; SpO ₂ <90% em ar ambiente; bilirrubinas >4mg/dL; aumento de 0,5mg/dL na creatinina; plaquetas <100.000)	Conceito inexistente
Choque séptico	Sepse + Hipotensão após adequada ressuscitação volêmica	Sepse + Necessidade de vasopressor para manter PAM >65mmHg + Lactato >2mmol/L após adequada ressuscitação volêmica

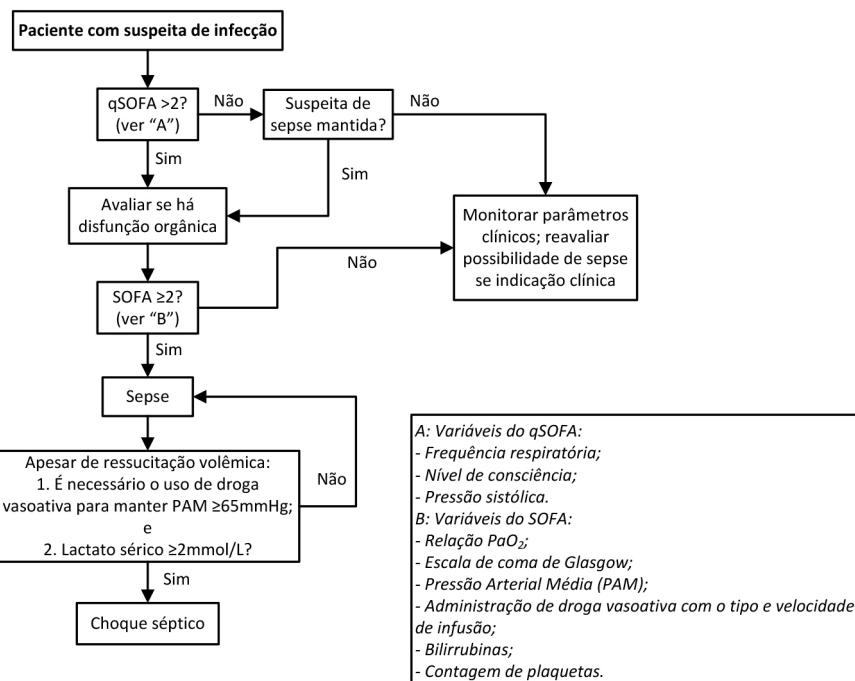


Figura 1 - Algoritmo organizacional para os novos critérios clínicos de sepse e choque séptico

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/pdf/nihms794087.pdf>.

70

Síndrome da mononucleose infecciosa

1. Introdução

A - Conceito

Trata-se de doença de baixas mortalidade e letalidade, de manifestações agudas e geralmente benignas, apresentando um notável polimorfismo clínico.

B - Agente etiológico

Mais frequente: vírus Epstein-Barr (EBV), gamavírus DNA (linfocryptovírus), pertencente ao grupo *Herpes* com as características peculiares ao grupo, ou seja, a latência, a recorrência e/ou a cronicidade. O período de incubação vai de 10 a 60 dias.

C - Epidemiologia

A distribuição é universal, ocorrendo esporadicamente e em qualquer idade, porém mais prevalente entre crianças e adultos jovens.

D - Transmissão

Ocorre principalmente por meio da saliva, e, por sua característica de longos períodos de viremia, mesmo em indivíduos sem qualquer sintomatologia, recebeu o nome de "doença do beijo". A excreção oral do vírus pode prolongar-se até cerca de 18 meses após o início da doença.

E - Situações pós-infecção

- **Infecção produtiva:** ocorre replicação viral dentro do linfócito B;
- **Infecção não produtiva:** o vírus atua em oncogenes, assumindo características blásticas;
- **Latência:** dentro do linfócito B, pode sofrer reativação por mais de 1 ano.

2. Quadro clínico

- Autolimitado; geralmente mais branda em crianças;
- Febre <7 dias;
- *Rash* cutâneo (90% casos);
- Comprometimento inflamatório importante do anel linfático de Waldeyer, com a faringe mostrando um aspecto variável, desde um simples eritema até um exsudato branco acinzentado. A úvula e o palato têm frequentemente aparência gelatinosa. Raramente pode se formar uma pseudomembrana cobrindo a região supraglótica acompanhada de edema da epiglote e aritenóide. Um enantema no palato desenvolve-se em cerca de 50% dos pacientes;
- Linfadenomegalia em 90% dos casos (cervicais, axilares, inguinais, occipitais, pré-auriculares);
- Icterícia (5 a 11%);
- Odinofagia;
- Hepatomegalia (10%) e esplenomegalia (50%);
- Edema de pálpebra (sinal de Hoagland).

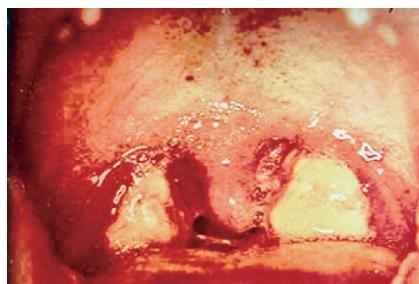


Figura 1 - Amigdalite pseudomembranosa, típica da mononucleose infecciosa

Manifestações mais importantes	
Clínicas	
- Febre;	
- Dor de garganta;	
- Linfadenopatia.	
Hematológicas	
- Mais de 50% de células mononucleares;	
- Mais de 10% de linfócitos atípicos.	
Sorológicas	
- Surgimento transitório de anticorpos heterófilos;	
- Surgimento e persistência de anticorpos anti-EBV-específicos.	

3. Diagnósticos

Inespecíficos	
- Linfocitose com linfócitos atípicos;	
- Enzimas hepáticas geralmente alteradas.	
Específicos	
Anticorpos heterófilos (IgM): persistem por até 3 meses (reação de Paul-Bunnell-Davidsohn); anticorpo contra o vírus (IgM) – mais adequado, principalmente entre crianças. Método imunoenzimático (ELISA), antígeno capsídeo viral.	
Diferenciais	
- Amigdalite estreptocócica: pontos purulentos na amígdala;	
- Difteria: exsudato em placa que invade a úvula e o restante da orofaringe;	
- Toxoplasmose, CMV, hepatite A, reação a drogas, HIV agudo, sífilis.	

4. Doenças associadas à infecção pelo EBV

Doenças neoplásicas	
- Linfo-histiocitose hemofagocítica associada ao EBV;	
- Doença linfoproliferativa pós-transplante;	
- Linfoma de Burkitt;	
- Linfoma de Hodgkin;	
- Carcinoma nasofaríngeo;	
- Linfoma T e NK nasal;	
- Granulomatose linfomatoide;	
- Linfoma de efusão primária relacionado ao EBV;	
- Linfoma primário do sistema nervoso central.	
Doenças autoimunes	
- Lúpus eritematoso sistêmico;	
- Artrite reumatoide;	
- Esclerose múltipla.	

Considerando apenas doenças malignas associadas ao EBV, a lista também é grande:

Doenças malignas	Associação ao EBV	Populações em risco	Cofatores
Doença linfoproliferativa	90%	Transplantados	Imunossupressão
Linfoma primário do sistema nervoso central	100%	AIDS com CD4 muito baixo	Imunossupressão
Linfoma de Hodgkin	Em torno de 50%	- Crianças (países pobres); - Adultos (países ocidentais).	Desconhecidos
Carcinoma nasofaríngeo	- 100% (indiferenciado); - 30 a 100% (escamoso).	Chineses (sul)	- Predisposição genética; - Fatores de dieta.
Linfoma de Burkitt	- >90% (endêmicos); - Em torno de 20% (esporádicos); - Em torno de 40% (HIV).	- Crianças africanas; - HIV positivo (independente do CD4).	- Translocações gênicas; - Malária.

5. Tratamento

- Tratamento dos sintomas e suporte (não existe antiviral específico contra o EBV);
- Profilaxia;
- Cuidados com higiene e secreções;
- Observação e controle de exames inespecíficos;
- Cuidados com transplantados com sorologia negativa para EBV;
- *Rash* cutâneo e reação de hipersensibilidade: podem ocorrer ao administrar penicilinas e derivados (como amoxicilina) na mononucleose. Como o exsudato na orofaringe é muito parecido com o da tonsilite bacteriana, o uso desses antibióticos é frequente.

71

Toxoplasmose

1. Etiologia e transmissão

- Agente etiológico: protozoário – *Toxoplasma gondii*;
- Parasita intracelular obrigatório;
- Portadores: gatos e outros felídeos;
- Formas de transmissão (Tabela a seguir);
- Vias de contaminação: pelo ambiente e pela ingestão de carne, leite e derivados contaminados;
- Ciclo: ingestão pelo felídeo – penetração no epitélio intestinal – de merozoítos que infectam células e oocistos que são eliminados nas fezes. Pseudocistos: células do hospedeiro, intensamente parasitadas por taquiozitos durante uma infecção aguda ou reativação de infecção latente. A proliferação é intensa, podendo levar à lise da célula e à liberação de trofozoítos.

Formas de transmissão

Felídeos – homem – alimentos – homem

- Transmissão vertical;
- Transplante de órgãos;
- Acidente de laboratório;
- Alimentos crus ou mal cozidos, carne crua. Em todas as situações de ingestão de alimentos com contato prévio com fezes de felídeos.



2. Quadro clínico

No imunocompetente
- Incubação: de 2 a 8 dias;
- Apenas 10 a 15% são sintomáticos;
- Quadro mono-like: rash cutâneo (20% dos casos), linfadenomegalia, febre, hepatosplenomegalia, cefaleia, mialgias, coriorretinite (<2% casos);
- Sintomas por 1 a 2 meses;
- Raramente: miocardite, pneumonite, encefalite;
- Hemograma: linfocitose atípica;
- 73% dos pacientes com neurotoxoplasmose apresentam também toxoplasmose ocular (toxoplasmose no sistema nervoso central = investigação ocular).
Toxoplasmose ocular
- Coriorretinite e iridociclite;
- Forma congênita ou adquirida (ambas precoces ou tardias);
- 50% de recidiva;
- Perda progressiva da visão, escotomas, hiperemia conjuntival, dor e fotofobia;
- Complicações: glaucoma, descolamento de retina, catarata, amaurose em 40% dos casos.
Toxoplasmose congênita
- Pode ocorrer em qualquer forma clínica, mas é mais comum nas infecções congênitas e no hospedeiro imunossuprimido;
- Sorologia obrigatória no pré-natal;
- O feto só tem a doença se existe doença primária na mãe durante a gestação;
- Maior risco no 2º e no 3º trimestres, porém com menos sequelas;
- 1º trimestre: menor risco, mas com mais sequelas (retardo mental, microcefalia);
- Paciente portador: perda progressiva da visão, escotomas, hiperemia conjuntival, dor e fotofobia.

Os riscos de transmissão da toxoplasmose são:

Idades gestacionais	Frequências
1º trimestre	10 a 25%
2º trimestre	30 a 54%
3º trimestre	60 a 65%

Observação: onde a causa de danos é maior (no período de formação da criança), há menos transmissão.

3. Diagnóstico

Ferramentas diagnósticas	Utilizações
Sorologia IgM e IgG	<ul style="list-style-type: none"> - Imunocompetentes; - Lembrar que IgM pode permanecer positivo por longos períodos após infecção primária, não indicando necessariamente infecção aguda.
Teste de avidez para IgG	<p>Em gestantes, realizar até 12 semanas do início da gestação. Alta avidez indica infecção antiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imunodeprimidos = investigação de doença em atividade mesmo com IgM negativo (pela baixa imunidade celular); - Lavado broncoalveolar; - Líquido amniótico em gestantes com suspeita de infecção não afastada pela avidez para toxoplasmose.
PCR para toxoplasmose (preferência para PCR real time)*	

* PCR no lavado broncoalveolar e liquor possui menor sensibilidade.

Os diagnósticos diferenciais baseiam-se em diversas doenças, com características semelhantes:

- Mononucleose infecciosa – vírus Epstein-Barr;
- Infecção aguda por citomegalovírus;
- Toxoplasmose aguda;
- Infecção aguda por herpes-vírus tipo 6;
- Síndrome da arranhadura do gato;
- Tuberculose;
- Tularemia;
- Linfoma de Hodgkin;

- Linfoma não Hodgkin;
- Leucemia;
- Sarcoidose;
- Carcinoma metastático.

4. Tratamento

No imunodeprimido	Nos casos de neurotoxoplasmose, trata-se com sulfadiazina, ácido folínico e pirimetamina por 42 dias na fase aguda e, posteriormente, profilaxia secundária (<i>vide capítulo sobre contagem de CD4 e infecções oportunistas</i>).
No imunocompetente	A doença é autolimitada, e o tratamento, nos quadros muito sintomáticos e em envolvimento ocular na fase aguda: sulfadiazina + pirimetamina ou sulfametoxazol-trimetoprima.
Infecção na gestação	Espiramicina até o parto (diminui risco de transmissão para <10%). O tratamento causa anemia no feto. Nos casos de confirmação de infecção aguda na gestação, intercalar 3 semanas de espiramicina com 3 semanas de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico.
Controle	Não há vacina. Gestantes soronegativas não devem ter contato com gatos e ter cuidados com a alimentação (não manusear ou ingerir carnes mal cozidas), colhendo sorologia todos os meses durante a gestação.

Esquemas	Drogas	Doses
Escolha	Sulfadiazina +	1.000mg (<60kg) a 1.500mg (>60kg) VO, 6/6h
	Pirimetamina +	Ataque com 75 a 100mg VO, 1x/d, de 1 a 3 dias; a seguir, 25 a 50mg
	Ácido folínico	15mg VO, 1x/d
Alternativa para alergia ou outros efeitos adversos com sulfa	Clindamicina +	600mg VO ou IV, 6/6h
	Pirimetamina +	Ataque com 75 a 100mg, 1x/d, de 1 a 3 dias; a seguir, 25 a 50mg
	Ácido folínico	15mg, 1x/d
Alternativa	SMX-TMP	5 a 20mg/kg/d de TMP VO ou IV, divididos em 2 a 4x/d
Alternativas validadas para neurotoxoplasmose	Pirimetamina +	Ataque com 75 a 100mg, 1x/d, de 1 a 3 dias; a seguir, 25 a 50mg
	Ácido folínico +	15mg VO, 1x/d
	Atovaquona ou	1.500mg VO, 12/12h
	Claritromicina ou	500mg VO, 12/12h
	Azitromicina ou	900 a 1.200mg VO, 1x/d
Escolha para gestantes*	Dapsone ou	100mg VO, 1x/d
	Espiramicina	1g VO, 8/8h*

* Gestante com risco de infecção fetal até obter o resultado de PCR do líquido amniótico: espiramicina 1g VO, a cada 8 horas; se PCR negativa, espiramicina 1g VO, a cada 8 horas, até o final da gestação; se PCR positiva, indicando infecção fetal, após a 16 a 18^a semana somente, iniciar o esquema combinado: sulfadiazina 1,5g VO, a cada 12 horas, + pirimetamina 25mg VO, a cada 12 horas, + ácido folínico 10mg/d VO.

Fonte: http://febrasgo.luancomunicacao.net/wp-content/uploads/2013/05/gestacao_alto-risco_30-08.pdf.

72

Citomegalovírus

1. Introdução

- Agente etiológico: citomegalovírus.

Trata-se de um vírus da família *Herpesviridae* que raramente causa problemas sérios, exceto em pessoas que tenham seu sistema imunitário comprometido e nas gestantes, pelo seu poder de interferir na formação de órgãos e tecidos fetais. É encontrado na saliva, na urina e em outros fluidos corpóreos, como sêmen e secreções vaginais, podendo, portanto, ser transmitido nas relações sexuais. Também pode ser transmitido facilmente por formas de contato físico como o beijo. Como os demais herpes-vírus, o citomegalovírus (CMV), após a infecção, permanece no organismo, normalmente em estado inativo e podendo ser reativado em determinadas situações.



2. Quadro clínico

Infecção congênita
- Por primoinfecção da gestante: casos mais graves, principalmente se a transmissão ocorre no 1º trimestre (quando é maior o risco de transmissão, inclusive);
- Reativação de infecção latente: a mãe transmite anticorpos protetores;
- 25% das crianças infectadas manifestam sintomas;
- 15% das crianças sintomáticas têm sequelas: déficit auditivo, surdez bilateral, retardo mental, coriorretinite, microcefalia, convulsões.
Infecção perinatal
- Infecção até os 4 meses: 30% dos casos;
- Por aleitamento ou canal de parto;
- Assintomático: maior parte dos casos;
- Minoria: pneumonite intersticial, otite etc.;
- Não deixa sequelas, mesmo nas crianças sintomáticas.
Infecção adquirida (CMV – síndrome mono-like)
- Incubação de 20 a 60 dias;
- Duração de 2 a 6 semanas;
- Maioria assintomática;
- Sintomáticos: febre, mal-estar, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, rash cutâneo.

3. Diagnóstico

A - Infecção congênita

- Melhor exame: isolamento viral em fibroblastos humanos (demora 1 mês);
- IgM: baixas especificidade e sensibilidade;
- IgG: pode ser da mãe.

B - Outras formas

- Quadro clínico + sorologia;
- Imunofluorescência ou ELISA: aumento de IgG após 14 dias ou presença de IgM;
- Reativação de doença latente: aumento de IgG com excreção viral na urina; não aumenta IgM;
- Reativação em imunodeprimidos: aumento de IgG, IgM e vírus no sangue e na saliva;
- Antigenemia: dose uma proteína do vírus, a pp65, presente em leucócitos humanos infectados (pode dar falso negativo caso o paciente esteja neutropênico);
- PCR: ferramenta de grande importância, dose o vírus no sangue ou qualquer outra secreção. É importante em pacientes imunodeprimidos.

Existe muita confusão entre as infecções por CMV e Epstein-Barr (EBV), sendo uma infecção o principal diagnóstico diferencial da outra. A Tabela a seguir ajuda a definir os pontos de diferença:

Características	CMV	EBV
Frequência nas síndromes mono-like	20%	80%
Faringotonsilite exsudativa	Não	Sim
Aumento de baço e gânglios	Menor intensidade	Maior intensidade
Febre, fadiga e sintomas clínicos	Maior intensidade	Menor intensidade
Anticorpos heterófilos	Ausentes	Presentes
Alteração de transaminases	Maior importância	Menores frequência e importância

4. Tratamento

Drogas	Doses	Indicações
Ganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento: 5mg/kg, 12/12h por tempo dependendo da infecção (entre 14 e 21 dias, normalmente); - Profilaxia: 5 a 10mg/kg/d, de segunda a sexta-feira, ou 5mg/kg/d, diariamente. 	Tratamento inicial de infecções por CMV em imunodeprimidos (imunocompetentes geralmente não são tratados)
Foscarnete	<ul style="list-style-type: none"> - Indução: 90mg/kg, 12/12h; - Manutenção: 90 a 120mg/kg, a cada 24 horas. 	Resgate, apenas para pacientes com suspeita de resistência a CMV
Cidofovir	<ul style="list-style-type: none"> - 5mg/kg, 1x/semana, por 2 semanas; - 5mg/kg, a cada 2 semanas após. 	

5. Prevenção

Com o objetivo de reduzir o risco da transmissão para o feto, particularmente durante o 1º trimestre de gravidez, as mulheres grávidas devem usar preservativos em todas as suas relações sexuais. A exposição durante a gravidez é considerada a principal causa de infecção pelo CMV em recém-nascidos. Crianças infectadas antes ou logo depois do nascimento eliminam o vírus pela saliva e urina, o que pode ser um fator importante na disseminação dele e na infecção de outras crianças, especialmente quando institucionalizadas.

73

Principais antimicrobianos

1. Antimicrobianos

Entenda, primeiramente, as principais classes de antimicrobianos:

Betalactâmicos	Penicilinas	Naturais	Penicilina V e penicilina G (benzilpenicilina): cristalina, procaina e benzatina
		Semissintéticas	Oxacilina e meticilina
		Aminopenicilinas	Ampicilina e amoxicilina
		Carboxipenicilinas	Carbenicilina e ticarcilina
		Ureidopenicilinas	Piperacilina
	Carbapenêmicos		Imipeném, meropeném e ertapeném
	Monobactâmico		Aztreonam
	Inibidores da betalactamase		<ul style="list-style-type: none"> - Ácido clavulânico (amoxicilina); - Sulbactam (ampicilina); - Tazobactam (piperacilina).
	Cefalosporinas	1ª geração	Cefalexina, cefadroxila, cefalotina, cefazolina
		2ª geração	Cefoxitina, cefuroxima, cefaclor
		3ª geração	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima (anti- <i>P. aeruginosa</i>)
		4ª geração	Cefepima
		Especiais	Ceftarolina
Aminoglicosídeos	Estreptomicina, neomicina, amicacina, gentamicina, tobramicina		
Macrolídeos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina		
Lincosamidas	Lincomicina, clindamicina		
Quinolonas	1ª geração	Ácido nalidíxico	
	2ª geração	Norfloxacino	
	3ª geração	Ciprofloxacino, ofloxacino	
	Respiratórias	Levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino	

Derivados da sulfa (sulfonamidas)	Sulfametoxazol e sulfadiazina
Glicopeptídios	Vancomicina e teicoplanina
Cloranfenicol-tianfenicol	Cloranfenicol e tianfenicol
Tetraciclinas	Tetraciclina e doxiciclina
Glicilciclinas	Tigeciclina
Derivados imidazólicos	Metronidazol
Polimixinas	Colistina (polimixina E), polimixina B
Oxazolidinona	Linezolid
Derivados das estreptograminas	Quinupristina/dalfopristina
Lipopeptídio	Daptomicina

Pontos importantes das penicilinas

Naturais	<ul style="list-style-type: none"> - Conhecimento das diferenças entre os tempos de início de ação das penicilinas e tempo de duração máximo; - Penetração ruim de algumas penicilinas em alguns tecidos: a penicilina benzatina não passa a barreira hematoencefálica e não trata sífilis no sistema nervoso central; - Tratamento de endocardites com penicilinas que exige a dose de 4/4h (penicilina cristalina) para manter boa biodisponibilidade.
Semissintéticas	<ul style="list-style-type: none"> - Principal mudança: melhora na posologia (mais fácil), mantendo boa penetração de tecidos; - Intensa discussão sobre a boa ação da oxacilina sobre <i>S. aureus</i>, perdendo ação sobre estreptococos (não totalmente); - Oxacilina como boa opção para erisipela bolhosa (cujo principal causador é o <i>S. aureus</i>), mas não tanto para celulite infecciosa (cujo causador estreptococo é muito prevalente).
Carboxipenicilinas e ureidopenicilinas	Principal mudança: a ação contra <i>Pseudomonas</i> e várias bactérias enterofermentadoras, como <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Providencia</i> etc.
Mecanismos de resistência	Envolvimento da quebra do anel betalactâmico, principalmente por meio da enzima betalactamase

Betalactâmicos

Penicilinas

Naturais

- Cobertura: cocos Gram positivos, exceto *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *C. difficile*, cocos Gram negativos (*Neisseria meningitidis*), bactérias anaeróbias (exceto *Bacteroides fragilis*) e espiroquetas;
- Penicilina G cristalina: a meia-vida é curta (2 horas), de uso intravenoso (de 4/4h, para manter níveis séricos suficientes);
- Penicilina G procaína: a associação a procaína retarda a absorção intramuscular, de forma a prolongar o nível sérico. É uma alternativa ambulatorial para a penicilina G cristalina, sobretudo quando a obediência à terapia oral é problemática;
- Penicilina G benzatina: a meia-vida é longa, mas com baixo nível sérico de quase 1 mês. Seu uso é limitado, em grande parte, ao tratamento da sífilis e da faringite estreptocócica e à profilaxia da febre reumática.

Aminopenicilinas

- Cobertura: cocos Gram positivos, exceto contra anaeróbios, mais para *Listeria* e Gram negativos;
- Ampicilina: não cobre *Haemophilus influenzae*; administração deve ocorrer em paciente com estômago vazio;
- Amoxicilina: melhor biodisponibilidade oral.

Semissintéticas

- Não utilizadas rotineiramente;
- Cobertura: *S. aureus*. Não atuam contra anaeróbios e têm pouca ação em *Streptococcus*;
- Meticilina e oxacilina.

Anti-*Pseudomonas*

- Penicilinas de amplo espectro em associação a inibidores da betalactamase;
- Piperacilina e ticarcilina.

Inibidores da betalactamase

- Em associação a penicilinas, para ampliar o espectro;
- Amoxicilina + clavulanato: infecção do trato urinário, otite média, sinusite, ferimentos por picadas e por mordeduras;
- Ampicilina + Sulbactam (AS), Ticarcilina + Clavulanato (TC), Piperacilina + Tazobactam (PT): infecções pélvicas, abdominais e de partes moles; TC - para *Stenotrophomonas maltophilia*; AS - para *Acinetobacter* multirresistente.

Monobactâmico

- Cobertura: Gram negativos aeróbios (inclui *Pseudomonas*);
- Aztreonam.

Carbapenêmicos

- Maior espectro de ação: anaeróbios, cocos Gram positivos (exceto *Enterococcus faecium* e estafilococos resistentes a oxacilina) e bacilos Gram negativos (exceto *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*);
- Imipeném, meropeném, ertapeném;
- Arsenal terapêutico importante contra as infecções causadas por bactérias Gram negativas, como *Enterobacteriaceae*, e os bacilos Gram negativos não fermentadores, como *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefalosporinas

1ª geração

- Cobertura: *Staphylococcus* oxacilinossensíveis, *Streptococcus* e alguns Gram negativos (*E. coli* e *Proteus*). Não têm ação contra anaeróbios;
- Cefalotina, cefazolina, cefalexina e cefadroxila.

2ª geração

- Cobertura: ganham espectro para *H. influenzae*, Gram negativos (*Enterobacter*, *Klebsiella*) e anaeróbios Gram positivos, porém perdendo espectro para *Staphylococcus*;
- Cefaclor, cefuroxima, cefoxitina.

3ª geração

- Cobertura: não têm ação contra anaeróbios e são menos ativas contra cocos Gram positivos (em especial, *S. aureus*);
- Grupo anti-*Pseudomonas*: adquirem espectro contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, mas diminuem atividade contra Gram positivos (especialmente pneumococo);
- Ceftriaxona e cefotaxima;
- Ceftazidima e cefoperazona (anti-*Pseudomonas*).

4ª geração

- Cobertura: recuperaram o espectro contra *Staphylococcus* e apresentam ação contra todos os Gram negativos e positivos (desde que não *Staphylococcus* meticilinorrésistente – MRSA); sem ação contra anaeróbios;
- Cefepima.

Grupo especial de cefalosporina

Ceftarolina: ação contra MRSA – nenhuma cefalosporina até então conseguia esse efeito – e Gram negativos de espectro hospitalar, a exemplo da cefepima. Não faz cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa*. Foram inicialmente classificadas como de 5ª geração; entretanto, como não aumentam a cobertura de Gram negativos em relação às de 4ª geração (não cobrem nem *Pseudomonas*), foram reclassificadas para grupo especial.

Polimixinas

- Antibióticos naturais; escolha no tratamento de bactérias produtoras de betalactamases do tipo metalobetalactamases (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*). Com esse perfil, as bactérias tornam-se resistentes a todas as cefalosporinas e todos os carbapenêmicos;
- Indicadas para o tratamento de bactérias enterofermentadoras nos casos de produção de imipenemas ou carbapenemas. É o caso da KPC (*Klebsiella* Produtora de Carbapenemase). Nessa situação, são usadas em combinação com mais 1 ou 2 drogas: aminoglicosídeos, tigeciclina ou os próprios carbapenêmicos;
- Efeitos colaterais de toxicidade renal importante.

Macrolídeos

Eritromicina

Cobertura: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, gonococo, meningococo, espiroquetas, actinomiceto, rickettsias, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* e alguns anaeróbios

Clarithromicina

Cobertura: igual à da eritromicina; ampliação para *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e complexo *Mycobacterium avium*

Azitromicina

Cobertura: igual à da claritromicina; ampliação para *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*

Lincosamida

Clindamicina

- Cobertura: cocos Gram positivos e anaeróbios, *Staphylococcus aureus* e infecções por bactérias anaeróbias (exceto *Clostridium difficile*). Alternativa ao tratamento de toxoplasmose e pneumocistose;
- Possível colite pseudomembranosa.

Glicopeptídios

Vancomicina e teicoplanina

- Cobertura: bactericida para Gram positivos, bacteriostático para *Enterococcus*. Os usos aceitos incluem:
 - Infecções graves causadas por Gram positivos resistentes a betalactâmicos (por exemplo, estafilococos resistentes a oxacilina);
 - Infecções graves causadas por Gram positivos nos alérgicos a betalactâmicos;
 - Tratamento oral da colite por *Clostridium difficile* que não respondeu à terapia com metronidazol ou que é grave e potencialmente fatal;
 - Profilaxia da endocardite em pacientes alérgicos aos betalactâmicos;
 - Profilaxia de procedimentos cirúrgicos envolvendo a implantação de próteses.

Oxazolidinona**Linezolida**

Mesma cobertura que os glicopeptídios, mas com espectro para *Enterococcus* resistente a vancomicina e ainda melhor penetração pulmonar do que a vancomicina, além de estar indicada no tratamento de *S. aureus* intermediário ou resistente a vancomicina

Lipopeptídio**Daptomicina**

- Nova classe, com bom espectro de ação no tratamento de Gram positivos;
- Ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*;
- Aprovado para o tratamento de infecções de pele e de partes moles, além de endocardites do lado direito do coração causadas por *Staphylococcus*;
- Indicado no tratamento de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente com MIC alto para vancomicina (*S. aureus*, por exemplo, com MIC ≥ 2 , quando existe risco de falha ao uso de vancomicina).

Tetraciclinas

- Cobertura: Gram positivos, Gram negativos, aeróbios, anaeróbios, espiroquetas, *Mycoplasma*, rickétsia, *Chlamydia* e protozoários. Indicação na doença de Lyme, na brucelose (terapia combinada), no granuloma inguinal e no *Helicobacter pylori*;
- Tetraciclina e oxitetraciclina (ação curta) e doxiciclina (ação longa);
- Tigeciclina: não é uma tetraciclina, mas derivada dela. Constitui uma nova classe, a das glicilciclinas. Tem ótimo espectro *in vitro* contra *S. aureus* e tem ação contra *Enterococcus* resistentes a vancomicina e ainda contra KPC. No entanto, concentra-se bem somente em pele e partes moles.

Cloranfenicol

Cobertura: Gram negativos e positivos, incluindo anaeróbios, *Salmonella* (especialmente febre tifoide), rickétsia e *B. fragilis*

Aminoglicosídeos

- Cobertura: são úteis (em geral, combinados com um antibiótico betalactâmico) no tratamento de infecções graves por bacilos Gram negativos. Esses agentes também são úteis na terapia sinérgica da endocardite estreptocócica e, especialmente, enterocócica, quando utilizados com penicilina, ampicilina ou vancomicina;
- Estreptomicina (em esquema de resgate para tuberculose);
- Neomicina (em hepatopatias);
- Tobramicina, amikacina, gentamicina.

Sulfonamidas

- Sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol, SMX-TMP): ação contra a maioria dos patógenos Gram positivos e negativos, exceto *P. aeruginosa* e *Enterococcus*. É o medicamento de escolha no tratamento das infecções por *Pneumocystis jirovecii* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Pacientes com AIDS são particularmente suscetíveis aos efeitos tóxicos;
- Sulfadiazina: usada no tratamento da toxoplasmose, em associação a pirimetamina;
- Sulfassalazina: tem ação exclusivamente gastrintestinal e não é rotineiramente utilizada como antimicrobiano;
- Sulfadiazina de prata: é usada topicalmente.

Quinolonas

- Cobertura: bacilos Gram negativos, todas as enterobactérias, *Haemophilus* e *P. aeruginosa*, cocos Gram positivos, incluindo alguns *S. aureus*, estreptococos, em especial *Enterococcus*, sendo pouco ativas contra anaeróbios. São muito ativas contra *N. gonorrhoeae*, mas nenhuma é efetiva contra a sífilis. Possuem relativa ação contra *M. tuberculosis* e complexo *Mycobacterium avium*;
- Norfloxacino/ofloxacino/ácido nalidíxico: para infecções do trato urinário;
- Ciprofloxacino: maior atividade contra bactérias Gram negativas;
- Levofloxacino/moxifloxacino/gemifloxacino: quinolonas respiratórias.

Metronidazol

Cobertura: anaeróbios Gram negativos, incluindo *Bacteroides* e muitas espécies de *Clostridium*; também ativo contra vários protozoários e parasitas, incluindo *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*

Antivirais

- Amantadina e rimantadina: podem ser utilizadas nos pacientes com alto risco de complicações (imunocomprometidos, idosos e aqueles com doença pulmonar ou cardíaca) quando têm *influenza*;
- Aciclovir: indicado para o tratamento do herpes genital primário e recorrente, da estomatite herpética grave, da encefalite por herpes-simples, da pneumonite por varicela, do zóster disseminado e do herpes-zóster oftalmico;
- Valaciclovir: um pró-agente do aciclovir, administrado por via oral;
- Fanciclovir: para o tratamento de herpes-zóster agudo e para os episódios iniciais ou recorrentes de infecção por HSV genital;
- Ganciclovir: para o tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV) nos imunocomprometidos; pode ser útil na terapia de outras doenças por CMV;

Antivirais

- Valganciclovir: pró-droga do ganciclovir, com a facilidade de ser administrada pela via oral; diferentemente do ganciclovir, que é intravenoso (além do alto custo e da indisponibilidade na rede pública);
- Foscarnete: indicado para retinite por CMV nos pacientes com AIDS, infecções graves decorrentes do vírus varicela-zóster ou vírus herpes-simples resistentes ao aciclovir e CMV resistente ao ganciclovir;
- Oseltamivir: inibidor da neuraminidase dos vírus, indicado para o tratamento da *influenza* em adultos;
- Zanamivir: inibidor da neuraminidase dos vírus para tratamento do vírus *influenza*. A apresentação é apenas inalatória, e a ação, semelhante à do oseltamivir.

Antifúngicos

- Anfotericina B: para a maioria das micoses sistêmicas, exceto para as infecções por *Pseudallescheria boydii*; tem atividade limitada contra *Fusarium*. Apresentações lipídicas da anfotericina B são menos nefrotóxicas;
- Cetoconazol: não ativo contra *Aspergillus*, não deve ser utilizado para micoses rapidamente progressivas ou graves em imunossuprimidos. Há maior risco de hepatotoxicidade. O uso tópico é indicado ao tratamento de *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, pitíriase versicolor, dermatite seborreica e candidíase cutânea. O tratamento oral está indicado a candidíase oral, blastomicose, histoplasmose, cromomicose e paracoccidioidomicose;
- Fluconazol: amplamente distribuído no corpo e penetra prontamente no liquor. Útil para candidíase orofaríngea e esofágica e infecções sistêmicas por *Candida* nos pacientes com AIDS;
- Itraconazol: um triazol de amplo espectro antifúngico é eficaz no tratamento das infecções por fungos dermatófitos (oncomicose e tinhas). Para histoplasmose, blastomicose e algumas infecções por *Aspergillus*;
- Voriconazol: azólico mais potente atualmente, junto com posaconazol. Tem ação contra a maior parte das espécies de *Aspergillus*, inclusive *A. terreus*. Tem espectro e uso melhores do que o itraconazol. Apresentação intravenosa ou via oral;
- Posaconazol: além do *Aspergillus*, tem boa ação contra fungos emergentes, como *Fusarium*. A apresentação é apenas oral, sendo indisponível atualmente no Brasil;
- Equinocandinas: são a 1^a opção no tratamento de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos febris, por sua boa ação contra *Candida*, inclusive não *albicans*. Atualmente são bastante difundidas no Brasil e, muito semelhantes entre si, não se concentram em urina, liquor nem em outros líquidos cavitários;
- Anidulafungina: é necessária a dose de ataque, 200mg no 1º dia e 100mg a partir do 2º dia. Exclusivo uso em adultos;
- Caspofungina: dose de ataque de 70mg e 50mg a partir do 2º dia. Possibilidade de uso em crianças, a partir de 3 meses;
- Micafungina: sem dose de ataque. Possibilidade de uso em crianças abaixo de 3 meses.

2. Características especiais

A - Ertapeném

- Nas infecções sabidamente causadas por bactérias da família *Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamase de espectro expandido (ESBL+); terapia empírica nas infecções graves adquiridas na comunidade com espectro de ação para *Enterobacteriaceae* (incluindo ESBL+), *B. fragilis* e outros anaeróbios, *Streptococcus* spp., imipeném-cilastatina e meropeném:
 - Terapia empírica de infecções hospitalares em pacientes críticos internados em UTI;
 - Falha terapêutica nas infecções causadas por bactérias Gram negativas com antibioticoterapia de 1^a linha;
 - Terapia dirigida ao agente etiológico isolado em cultura e antibiograma;
 - Infecções de repetição causadas por *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp., sepse hospitalar grave.

B - Equinocandinas

a) Caspofungina

- 1^a equinocandina licenciada para uso, inaugurando esta classe de antifúngicos;
- Lipopeptídio cíclico sintético, com capacidade de inibir a síntese de beta-1,3-D-glucana, principal componente da parede celular da maioria dos fungos. A inibição da síntese desse componente compromete a integridade da parede celular, altera a morfologia da célula fúngica e, em última análise, leva à sua lise;
- Droga de boa penetração tecidual e metabolização hepática;
- Espectro de ação principal contra leveduras do gênero *Candida*, com excelente atividade, exceto para *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii*, que apresentam sensibilidade reduzida;

- Atividade, ainda, contra *Aspergillus* sp., porém menos intensa do que a anfotericina e o voriconazol, pois só atua nas hifas em crescimento e não tem atividade sobre formas latentes;
- Indicações clínicas: infecções por *Candida* e *Aspergillus*;
- Equinocandinas como a 1^a opção no tratamento de infecções fúngicas em neutropênicos febris (pensando em candidemia como a infecção fúngica mais comum nessa população);
- Sem ação contra *Cryptococcus*, *Trichosporon*;
- Sem ação contra outros filamentosos além do *Aspergillus*;
- Liberada para uso em todas as idades, a partir dos 3 meses de vida (poucos estudos em neonatos);
- Hepatotoxicidade rara, mas, em pacientes com insuficiência hepática grave, essa equinocandina deve ser evitada.

b) Anidulafungina

- De características muito semelhantes à caspofungina;
- Utilizada na dose de 200mg IV no 1º dia, seguida de 100mg/d a partir do 2º dia para candidemias. No caso de candidíase esofágica, a dose é de 100mg no 1º dia e de 50mg a partir do 2º dia;
- Não liberada para uso entre crianças (ao contrário da caspofungina, que pode ser utilizada a partir de 3 meses);
- Como todas as equinocandinas, sem concentração na urina ou no liquor;
- Sem contra indicação de uso, mesmo em pacientes com insuficiência hepática grave, ao contrário da caspofungina.

c) Micafungina

- Equinocandina disponível no Brasil a partir do final de 2011, com as mesmas características das equinocandinas anteriores no que diz respeito ao espectro de ação;
- As características de concentração e de espectro de ação são as mesmas das 2 drogas anteriores;
- Liberada para uso mesmo em neonatos, ao contrário das outras 2 drogas;
- A dose preconizada para uso é de 150mg IV, 1x/d, para esofagite por *Candida*. Para candidemias, a dose preconizada é de 100mg/d IV;
- Sem dose de ataque, como nas outras equinocandinas.

Pontos importantes sobre cefalosporinas

1^a geração	- Boa opção para tratamentos de infecções de pele, desde que na dose certa (por exemplo, cefalexina na dose de 1g, 6/6h, para celulite infecciosa);
	- Sem risco para gestantes (boa opção para o tratamento de infecções do trato urinário);
	- Utilizadas em ambiente hospitalar para profilaxias, geralmente a escolhida para profilaxia não é utilizada para tratamento (exemplo: cefazolina).
2^a geração	- Melhor posologia em relação à 1 ^a geração, com espectro parecido;
	- Também utilizadas para profilaxia (se profilático, não utilizar para tratamentos; exemplo: cefuroxima).
3^a geração	- O perfil da ceftriaxona a torna o antibiótico mais utilizado em internações para tratamentos iniciais;
	- A ceftazidima não possui ação anti- <i>Pseudomonas</i> como antes.
4^a geração	É a droga de escolha atual anti- <i>Pseudomonas</i> no ambiente hospitalar.
Resistência	- Grupo CESP (<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> , <i>Proteus</i>): produz resistência guiada pelo gene ampC. Resistência a cefalosporinas de 3 ^a geração;
	- ESBL (betalactamase de espectro estendido): resistência a cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a gerações;
	- Metalobetalactamases: resistência a cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a gerações e carbapenêmicos.

Pontos importantes sobre aminoglicosídeos

- A avaliação das toxicidades renal e otológica deve ser sempre vista antes da prescrição e pode contraindicá-la;
- Em infecções graves (endocardite, por exemplo), não se pode utilizar dose única diária;
- Tem ótima ação para potencializar o efeito de outros antimicrobianos (sinergismo), especialmente de betalactâmicos;
- Em produtores de carbapenemases, pode ser a única droga sensível (<i>Klebsiella</i> produtora de carbapenemase e resistente também a polimixina).

74

Imunizações e terapia pós-exposição

1. Mordedura por seres humanos e animais**A - Conduta geral**

- Lavar com água e sabão e debridar tecidos mortos;
- Realizar radiografia em caso de suspeita de fratura ou presença de corpo estranho;
- Fazer antibioticoprofilaxia (3 a 5 dias): lesão por esmagamento, envolvimento de ossos e articulações, ferimento nas mãos, mordedura de gatos (pois infectam em 100% dos casos), ferimentos perfurantes, condição de base predispondo a infecção grave;
- Não fechar: ferimentos infectados e com mais de 24 horas;
- Fazer antibioticoterapia terapêutica: para ferimentos infectados, 1 a 2 semanas em caso de celulite e 4 a 6 semanas se osteomielite;
- Fazer profilaxia para tétano e raiva.

B - Mordeduras

Humanas	
<ul style="list-style-type: none"> - Mais propensas a infecções; 	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Staphylococcus</i>, espécies de bacteroides, espécies de <i>Corynebacterium</i>, peptoestreptococos (que são os anaeróbios que colonizam a boca normalmente) e <i>Eikenella corrodens</i>. 	
Animais	
<ul style="list-style-type: none"> - 80% por cães: 20% tornam-se infectadas; - Por gatos: praticamente 100% tornam-se infectadas; - Flora canina: <i>Streptococcus</i>, <i>Staphylococcus</i> e <i>Pasteurella multocida</i>; - Flora felina: <i>Pasteurella multocida</i> e <i>S. aureus</i>; - Flora de serpentes: <i>Morganella morgani</i>. 	
<p><i>Observação:</i> é importante fazer cobertura para <i>P. multocida</i> em acidentes com gatos e cães. A cefalexina não faz cobertura. A droga de escolha para esta bactéria é a amoxicilina-clavulanato.</p>	

- Infecções bacterianas secundárias;
- Raiva;
- Tétano.

C - Antibioticoterapia profilática

Mordedura de cães e gatos: lembrar-se de <i>Pasteurella multocida</i> , além de outros	
Drogas de escolha	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulanato 875/125mg 1cp, 12/12h, ou 500mg/125mg VO, 8/8h – 1ª opção, por 7 a 10 dias; - Amoxicilina 500mg VO, 8/8h; - Levofloxacino 750mg VO, 1x/d (opção para alérgicos a penicilinas); - Sulfametoxazol-trimetoprima 400/80 2cp, 8/8h (opção para alérgicos a penicilinas).
Evitar uso (pois não fazem cobertura da <i>P. multocida</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Eritromicina; - Clindamicina; - Vancomicina; - Cefalexina; - Azitromicina; - Oxacilina.

2. Tétano accidental

Classificação	
Tétano localizado ou ascendente	<ul style="list-style-type: none"> - Doença confinada apenas às extremidades (pela característica de ascensão destas nos grupos nervosos); - Tipo de doença característico de pessoas com vacinação incompleta; - Manifestações, geralmente, próximas à porta de entrada.
Tétano generalizado	<ul style="list-style-type: none"> - Toxina na corrente sanguínea, absorvida por nervos motores, preferencialmente da cabeça e do pescoço; - 1º sintoma: trismo (no qual a mandíbula fica cerrada).
Tétanocefálico	Comum em crianças, geralmente restrito à cabeça e à face
Tétano neonatal	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do cordão umbilical no momento do parto, se a mãe não tem imunização correta; - Falta de higiene como principal causa; - Conhecido como "mal de 7 dias" por conta da ocorrência frequente 7 dias após o corte.

A - Epidemiologia

- Notificação compulsória;
- No passado, era mais comum entre idosos, em virtude da alta cobertura vacinal com DPT (implantada em 1972), porém, com as campanhas de vacinação do idoso, tem se tornado mais comum em pessoas da 4ª e da 5ª décadas de vida;
- Causado pela toxina do bacilo tetânico;
- Transmitido pela introdução do agente no organismo por meio de uma solução de continuidade (ferimento), geralmente do tipo perfurante, contaminada com terra, poeira, fezes de animais ou humanas;
- Agente etiológico: *Clostridium tetani*, bacilo Gram positivo, anaeróbio, produtor de exotoxinas, sendo a tetanospasmina a responsável pelo quadro clínico;
- Reservatórios naturais: trato intestinal do homem e dos animais, solos cultivados, pele e/ou qualquer instrumento perfurocortante contendo poeira e/ou terra.

B - Quadro clínico

Incubação	De 2 a 21 dias, geralmente em torno de 10 dias
Período de incubação	Entre o ferimento e o 1º sinal de contratura muscular
Período de progressão	Entre a 1ª contratura muscular e o 1º espasmo generalizado

A falta de ferimento sugestivo de porta de entrada não afasta a suspeita.

Quadro clínico	
- Hipertonia mantida dos músculos masseteres (trismo e riso sardônico);	
- Hipertonia mantida dos músculos do pescoço (rigidez de nuca);	
- Crises de contraturas em geral desencadeadas por estímulos luminosos e sonoros ou manipulação do paciente;	
- Dificuldade de deglutição (disfagia);	
- Contratura muscular generalizada (opistotônico);	
- Rigidez muscular progressiva, atingindo o diafragma e levando a insuficiência respiratória;	
- Rigidez muscular progressiva, atingindo os músculos retos abdominais (abdome "em tábua").	

Principais complicações durante o tratamento	
Paradas respiratória e/ou cardíaca	Disfunção respiratória
Infecções secundárias	Disautonomia
Crise hipertensiva	Taquicardia
Fratura de vértebras	Hemorragia intracraniana
Edema cerebral	Embolia pulmonar

O diagnóstico é clínico-epidemiológico e não depende de confirmação laboratorial. São diagnósticos diferenciais:

Doenças	Diferenças principais
Intoxicação pela estricnina	Ausência de trismos e hipertonia generalizada durante os intervalos dos espasmos
Meningites	<ul style="list-style-type: none"> - Febre alta desde o início; - Ausência de trismos; - Presença dos sinais de Kernig e de Brudzinski, cefaleia e vômito.
Tetania	<ul style="list-style-type: none"> - Espasmos principalmente nas extremidades, com sinais de Troussseau e Chvostek presentes; - Hipocalcemia; - Relaxamento muscular entre os paroxismos.
Raiva	<ul style="list-style-type: none"> - História de mordedura, arranhadura ou lambadura por animais; - Convulsão.
Histeria	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de ferimentos e de espasmos intensos; - Desaparecimento dos sintomas quando o paciente se distrai.
Intoxicação pela metoclopramida e por neurolépticos	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilidade de trismo e hipertonia muscular; - História do uso dos medicamentos.
Processos inflamatórios da boca e da faringe, acompanhados de trismo	<ul style="list-style-type: none"> - Abscesso dentário; - Fratura e/ou osteomielite de mandíbula; - Abscesso amigdaliano.
Doença do soro	<ul style="list-style-type: none"> - Possível curso com trismo, decorrente da artrite temporomandibular; - Após uso do soro heterólogo; - Lesões maculopapulares cutâneas, hiperтроfia ganglionar, comprometimento renal e outras artrites.

C - Diagnóstico laboratorial

Não existe; o diagnóstico é clínico.

D - Tratamento

Cuidados gerais
- Internação hospitalar;
- Redução máxima dos estímulos auditivos, visuais e táteis, por meio de coma induzido por barbitúricos (fenobarbital);
- Debridamento e limpeza dos focos suspeitos.
Soro ou gamaglobulina
Imunoglobulina antitetânica: 5.000UI, distribuídas em doses de 1.000UI em 4 grupos musculares diferentes + 1.000UI perilesional durante e após o debridamento. A indicação de gamaglobulina é realizada nos pacientes que já fizeram uso prévio de soro, naqueles com alergia prévia ao soro e em recém-nascidos cuja mãe não está coberta por vacina antitetânica e nos quais houve qualquer laceração sem assepsia adequada (por exemplo, parto domiciliar sem cuidados).
Antibiótico
- Metronidazol 500mg, 8/8h, por pelo menos 10 dias (1ª opção, pois tem ação contra o <i>Clostridium tetani</i>);
- Penicilina cristalina 4.000.000UI, 4/4h, por 10 dias;
- Cloranfenicol 100mg, 6/6h, por 10 dias (se houver alergia a penicilina).
Outros
- Vacinação na admissão e na alta;
- Benzodiazepínicos e miorrelaxantes para o controle dos sintomas; pode ser necessária curarização para o controle dos espasmos nas formas graves (atracúrio e pancurônio);
- Traqueostomia indicada precocemente a todas as formas em progressão, preferencialmente antes do 1º espasmo generalizado: evita a intubação de urgência e o estímulo ao espasmo, proporcionado pela presença do tubo orotraqueal. Ventilação mecânica em modo controlado à pressão.

E - Vacinação e profilaxia

Esquema vacinal de rotina: vacina DTP no 2º, 4º e 6º meses de vida, com reforço aos 15 meses e aos 4 anos. Posteriormente, os reforços são feitos a cada 10 anos, com a vacina dT.

História de imunização com o toxoide tetânico	Ferimento leve não contaminado	Todos os outros ferimentos, inclusive punctórios
Menos de 3 doses ou ignorada	Toxoide Tetânico (TT) Em criança menor de 7 anos, DPT completando 3 doses, com intervalos de 2 meses	TT - Em criança menor de 7 anos, aplicar DPT, completando 3 doses, com intervalos de 2 meses; - Se tiver 7 anos ou mais, TT ou dupla adulto (dT), completando 3 doses, com intervalo de 2 meses;
	Se tiver 7 anos ou mais, TT ou dT, completando 3 doses, com intervalo de 2 meses (não aplicar o SAT)	+ - Soro antitetânico (SAT) ou imunoglobulina antitetânica (IGAT) 5.000UI (IM) após teste de sensibilidade ou 250UI de IGAT (IM)
3 ou mais doses	Somente TT caso tenham decorrido mais de 10 anos da última dose da vacina (não aplicar o SAT)	Somente TT caso tenham decorrido mais de 5 anos da última dose da vacina (não aplicar o SAT)

Recomendações para o uso de imunoglobulina humana antitetânica (Ministério da Saúde)

- Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade à utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, antirrábico, antidifértero, antiofídico etc.);
- Indivíduos imunodeprimidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra o tétano, mesmo que vacinados. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do SAT, devido à meia-vida maior dos anticorpos;
- Recém-nascidos em situação de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinados;
- Recém-nascidos prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

3. Raiva

A - Epidemiologia

Agente etiológico	Vírus da raiva humana, do gênero <i>Lyssavirus</i> , da família <i>Rhabdoviridae</i>
Reservatórios	Cão, gato, morcego, raposa, coiote, gato-do-mato, guaxinim e macaco
Atuação	Atuação no sistema nervoso central e passagem para as glândulas salivares, em que também se replica, com eliminação na saliva das pessoas ou dos animais infectados
3 ciclos inter-relacionados	Ciclo silvestre (raposas, morcegos, macacos), ciclo rural (bovinos) e ciclo urbano (homem, cães, gatos)
Transmissão	Inoculação do vírus contido na saliva do animal infectado, principalmente pela mordedura e, mais raramente, pela arranhadura e pela lambredura das mucosas
Notificação	Notificação compulsória na suspeita

B - Quadro clínico

- **Incubação:** média de 45 dias no homem e de 10 dias a 2 meses no cão;
- **Pródromo:** céfaleia, mal-estar geral, febre, náusea e dor de garganta. Podem ocorrer hiperestesia eparestesia dos nervos periféricos, no local da mordedura.

Quadro clínico

- Ansiedade;
- Delírios;
- Convulsões;
- Fotofobia;
- Espasmo dos músculos da laringe e da faringe;
- Sialorreia;
- Disfagia;
- Hiperacusia;
- Retenção urinária;

Quadro clínico

- Constipação intestinal;
- Paralisia;
- Parada cardiorrespiratória (em 5 a 7 dias).

C - Diagnóstico

- Confirmação laboratorial: IgM específica por imunofluorescência direta no soro, secreção lacrimal ou salivar;
- Principais diagnósticos diferenciais: encefalites e quadros psiquiátricos;
- Necrópsia: de extrema importância para a confirmação diagnóstica, com a observação de corpúsculos de *Negri* (inclusões intracitoplasmáticas) no tecido encefálico.

Tecidos/fluidos	Volumes/quantidades	Coletas
Saliva	2mL	Coletas diárias durante 1 semana (até o 2º dia de envio ao IP-SP)
Líquido cerebrospinal	2mL	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Soro	2mL	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Folículo piloso	0,5 a 1cm²	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Imprint de córnea	5 lâminas	Apenas na 1ª coleta

D - Tratamento

- Letal em quase 100% dos casos. A regra é o óbito;
- A biopterina em associação à amantadina foi responsável pelo 1º caso de cura de raiva no Brasil (apenas o 3º caso de cura no mundo) em 2009.

E - Profilaxia

A profilaxia para raiva teve mudança na quantidade de doses máximas de vacina antirrábica em 2016. Passou de 5 para 4 doses no máximo, nos dias 0, 3, 7 e 14, quando necessário. As indicações completas estão na Tabela a seguir.

Tipos de agressão	Condições do animal agressor*		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; animais silvestres (inclusive os domiciliados)**; animais domésticos de interesse econômico ou de produção
Contato indireto	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Não tratar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Não tratar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Não tratar.
<ul style="list-style-type: none"> - Acidentes leves: · Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos no tronco e nos membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés); podem decorrer de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente; · Lamedura de pele com lesões superficiais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Observar o animal durante 10 dias após exposição; - Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso; - Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 5 doses de vacina (dias zero, 3, 7, 14). 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Iniciar tratamento com 2 doses, 1 no dia 0 e outra no dia 3; - Observar o animal durante 10 dias; - Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o tratamento e encerrar o caso; - Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 5 doses. Aplicar 1 dose entre o 7º e o 10º dias e 1 dose nos dias 14. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Iniciar imediatamente o tratamento com 5 doses de vacina administradas nos dias zero, 3, 7 e 14.

Tipos de agressão	Condições do animal agressor*		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; animais silvestres (inclusive os domiciliados)**; animais domésticos de interesse econômico ou de produção
<ul style="list-style-type: none"> - Acidentes graves: <ul style="list-style-type: none"> · Ferimentos na cabeça, na face, no pescoço, na mão, na polpa digital e/ou na planta do pé; · Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo; · Lamedura de mucosas; · Lamedura de pele onde já existe lesão grave; · Ferimento profundo causado por unha de gato. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Observar o animal durante 10 dias após exposição; - Iniciar tratamento com 2 doses, 1 no dia zero e 1 no dia 3; - Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso; - Se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso, dar continuidade ao tratamento, administrando o soro*** e completando o esquema até 5 doses. Aplicar 1 dose entre o 7º e o 10º dias e 1 dose no dia 14. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Iniciar o tratamento com soro*** e 5 doses de vacina nos dias zero, 3, 7, 14; - Observar o animal durante 10 dias após exposição; - Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o tratamento e encerrar o caso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lavar com água e sabão; - Iniciar imediatamente o tratamento com soro*** e 5 doses de vacina nos dias zero, 3, 7, 14.

* É preciso avaliar, sempre, os hábitos e os cuidados recebidos pelo cão e pelo gato. Podem ser dispensadas do tratamento as pessoas agredidas por cão ou gato que, sem dúvida, não têm risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivam em domicílio (exclusivamente), não tenham contato com outros animais desconhecidos e somente saiam na rua acompanhados dos donos; não circulem em área com presença de morcegos hematófagos. Em caso de dúvida, iniciar o esquema de profilaxia indicado. Se o animal for procedente de área controlada, não será necessário iniciar o tratamento. Manter o animal sob observação e só indicar tratamento (soro + vacina) se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso.

** Nas agressões por morcegos, deve-se indicar a sorovacinação, independentemente da gravidade da lesão, ou indicar consulta de reexposição.

*** Aplicação do soro perifocal na(s) porta(s) de entrada. Quando não for possível infiltrar a dose, a quantidade restante deverá ser aplicada pela via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. Sempre aplicar em local anatômico diferente do utilizado para aplicação da vacina.

F - Outras doenças passíveis de imunização pós-exposição

A imunoglobulina para varicela tem sua aplicação quando o risco de contaminação com a doença é alto e o paciente tem risco de graves complicações se contrai a doença (imunodeprimidos, recém-nascidos). As condições em que a imunoglobulina deve ser administrada são:

a) Comunicante suscetível

- Imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior;
- Imunossupressão celular grave, independentemente de história anterior.

b) Contato significativo com o vírus varicela-zóster

- **Contato domiciliar contínuo:** permanência com o paciente durante, pelo menos, 1 hora em ambiente fechado;
- **Contato hospitalar:** pessoas internadas no mesmo quarto do paciente ou que tenham mantido contato direto prolongado de, pelo menos, 1 hora.

c) Suscetível (pessoa com risco especial de varicela grave)

- Crianças ou adultos imunodeprimidos;
- Grávidas;
- Recém-nascidos de mães nas quais a varicela apareceu nos últimos 5 dias de gestação ou até 48 horas depois do parto;

- Recém-nascidos prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela;
- Recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

A dose recomendada é de 125UI a cada 10kg. Dose mínima de 125UI e máxima de 625UI.

4. Hepatite B

No caso da hepatite B, o risco de transmissão por acidente grave com sangue em um paciente com replicação viral chega a 67%. Em situações como essa, existe a disponibilidade de imunoglobulina contra o vírus da hepatite B, que deve ser realizada em até 12 horas para que tenha efetividade, apesar de o procedimento poder ser feito até 72 horas com alguma efetividade. As indicações desse tipo de imunoglobulina são:

- Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B;
- Vítimas não imunizadas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
- Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B;
- Vítimas de abuso sexual;
- Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados;
- Sempre iniciar paralelamente a vacinação contra hepatite B.

5. Acidente com material biológico

Pelo menos 60 tipos de agentes podem ser transmitidos por acidentes biológicos, perfurocortantes ou de mucosas. O risco de transmissão é maior para acidentes com sangue e laceração e menor se o acidente é com mucosa. Existem 3 doenças em que a preocupação deve ser mais atendida num acidente com material biológico: hepatite B, hepatite C e HIV. Os riscos de transmissão são variáveis. A Tabela a seguir demonstra o risco de transmissão na pior das hipóteses (considerando carga viral alta das doenças, lesão com laceração e com grande quantidade de sangue).

Doenças	Riscos (no pior dos cenários)
Hepatite B	67%
Hepatite C	5 a 7%
HIV	0,3%

Portanto, a doença de maior risco de transmissão em um acidente com material biológico é a que tem proteção, já que a hepatite B tem vacina, por isso é inaceitável que um profissional de saúde não se vacine e não faça o anti-HBs pós-vacina para avaliação da proteção. A seguir, será detalhado cada tipo de terapia pós-exposição.

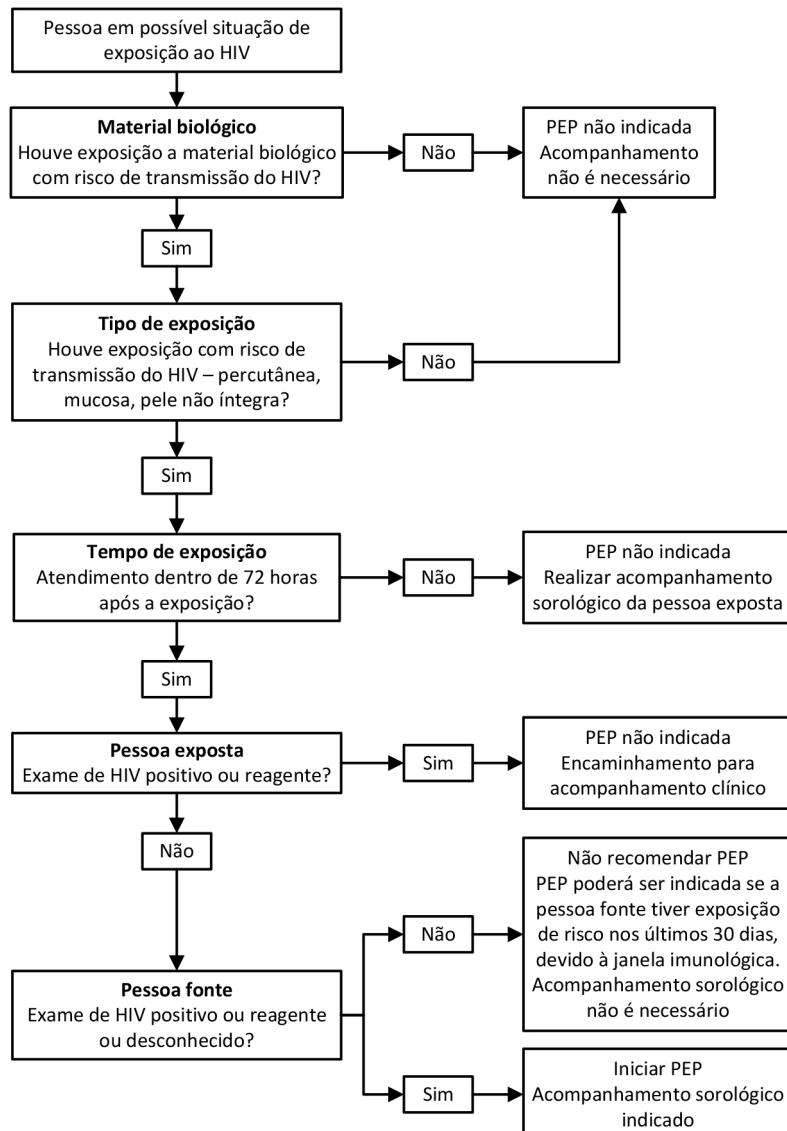
A - HIV

- Sangue visível na agulha;
- Agulha retirada diretamente de veia ou artéria;
- Lesão profunda;
- Paciente terminal;
- Ausência de profilaxia com AZT.

A profilaxia deve ser iniciada de acordo com algumas regras:

- Início: o mais rápido possível;
- Ideal: primeiras 2 horas;
- Máximo: 48 a 72 horas após o acidente;
- Estudos em animais sugerem que a profilaxia não é eficaz quando iniciada 24 a 48 horas após a exposição; no entanto, pode ser feita até 72 horas após;
- Duração: 28 dias.

Em 2015, o Ministério da Saúde publicou mudanças na profilaxia de acidentes com material biológico (colocada em protocolo junto a profilaxia pós-exposição sexual). O fluxograma encontra-se a seguir:



O esquema preferencial também é outro desde 2015:

Esquema preferencial para PEP

- Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + atazanavir/ritonavir (ATV/r);
- A duração da PEP é de 28 dias.

Como alternativa, podem ser utilizados outros esquemas:

Esquemas alternativos para PEP

TDF contraindicado	AZT/3TC (DFC) + ATV/r
ATV/r contraindicado	- TDF/3TC (DFC) + LPV/r; - AZT/3TC (DFC) + TDF.

A duração da PEP é de 28 dias.

B - Hepatite B

O risco de transmissão de hepatite B é o maior das 3 doenças, segundo já demonstrado. Entretanto, o tipo de acidente também faz diferença na transmissão:

a) Fonte HBsAg e HBeAg +

- **Hepatite clínica:** 22 a 31%;
- **Evidência sorológica:** 37 a 67%.

b) Fonte HBsAg e HBeAg -

- **Hepatite clínica:** 1 a 6%;
- **Evidência sorológica:** 23 a 37%.

A vacinação deve ser feita para minimizar os riscos de transmissão. A vacina de hepatite B dá resposta vacinal de 90 a 95%:

- 3 doses (zero, 1 e 6 meses);
- Anticorpos protetores (anti-HBs) >10mUI/mL.

Nos casos de contaminação provável, mesmo com sangue que esteja em agulha, o risco de transmissão é prolongado (ao contrário do HIV). Estima-se que o vírus da hepatite B possa durar mais de 30 dias fora do corpo. A Tabela a seguir demonstra o esquema vacinal:

Situações vacinais e sorológicas do profissional de saúde exposto HBsAg positivo	Paciente-fonte		
	HBsAg negativo	HBsAg desconhecido ou não testado	HBsAg desconhecido ou não testado
Não vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação.	Iniciar vacinação.	Iniciar vacinação.
Com vacinação completa	IGHAHB + completar vacinação.	Completar vacinação.	Completar vacinação.
Previvamente vacinado	Não há nenhuma medida específica.	Não há nenhuma medida específica.	Não há nenhuma medida específica.
	Administrar IGHAHB + 1 dose da vacina contra hepatite B ou IGHAHB (2x).	Iniciar nova série de vacina (3 doses).	Iniciar nova série de vacina (3 doses).
	Administrar IGHAHB (2x).	Não há nenhuma medida específica.	Administrar IGHAHB (2x).
	Testar o profissional de saúde: - Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica; - Se resposta vacinal inadequada: IGHAHB + 1 dose da vacina contra hepatite.	Testar o profissional de saúde: - Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica; - Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação.	Testar o profissional de saúde: - Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica; - Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação.

C - Hepatite C

Não existe qualquer profilaxia para evitar a transmissão da hepatite C. É um vírus que também sobrevive longos períodos fora do corpo (não determinado completamente, mas em torno de meses).

A recomendação quando do contato com hepatite C é apenas o acompanhamento sorológico, que deve acontecer por 6 meses, com exames nos momentos zero, 30 dias, 3 meses e 6 meses.

6. Calendário Nacional de Vacinação 2017

Gestante	Idoso	Adulto	Grupo-alvo
	60 anos ou mais	20 a 59 anos	Idade
		BCG	
3 doses (verificar situação vacinal)	3 doses (verificar situação vacinal)	3 doses (verificar situação vacinal)	Hepatite B
			Penta/DTP
			VIP/VOP
			Pneumocócica 10-valente (conjugada)*
			Rotavírus humano
			Meningocócica C (conjugada)*
		1 dose e 1 reforço (verificar a situação vacinal)	1 dose e 1 reforço (verificar a situação vacinal)
			Febre amarela
			Hepatite A**
			Tríplice viral
			Tetra viral***
			HPV
		Reforço a cada 10 anos)	Dupla-adulto
		1 dose a cada gestação a partir de 20ª semana	dTpa****

* Administrar 1 dose da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e da vacina meningocócica C (conjugada) em crianças entre 2 e 4 anos, que não tenham recebido reforço ou que tenham perdido a oportunidade de se vacinar antes.

** Administrar 1 dose da vacina hepatite A, em crianças entre 2 e 4 anos, que tenham perdido a oportunidade de se vacinar antes.

*** A vacina tetra viral corresponde à 2ª dose da tríplice viral e à dose da vacina varicela. Crianças entre 2 e 4 anos que não apresentam nenhuma dose da vacina com componente varicela poderão receber 1 dose.

**** Em gestantes que perderam a oportunidade de serem vacinadas durante o período gestacional, deve-se administrar 1 dose dTpa no puerpério, o mais precocemente possível. A vacina dTpa também será ofertada para profissionais de saúde que atuam em maternidade e em unidade de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru) atendendo recém-nascidos e crianças menores de 1 ano de idade.

75

Hanseníase

1. Introdução

- Evolução lenta;
- Causada pelo *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen), capaz de determinar incapacidades permanentes e estigmatizantes se não tratada precocemente;

- *M. leprae*: mesmo gênero do *Mycobacterium tuberculosis*, sendo espécies de características semelhantes (crescimento lento, doença insidiosa, contágio semelhante e infectividade parecida);
- Prevalência variável nas diferentes regiões brasileiras, onde são caracterizadas desde áreas não endêmicas, como Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo, até hiperendêmicas, como as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

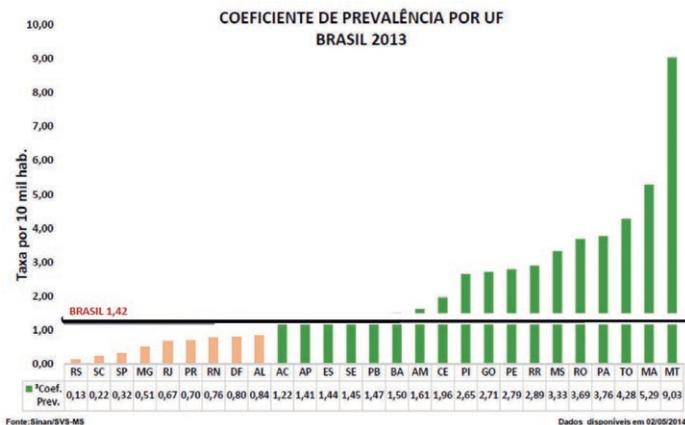


Figura 1 - Dados do Ministério da Saúde para prevalência por estado em 2013 (até maio/2014)

A classificação da endemicidade da hanseníase varia de acordo com os valores de prevalência. Do ponto de vista do conhecimento que o acadêmico deve ter para a realização da prova, os extremos da Tabela são os valores mais importantes:

- Baixo: <1 caso por 10.000 habitantes;
- Hiperendêmico: >4 casos por 10.000 habitantes.

2. Agente etiológico

- O *Mycobacterium leprae* é um bacilo encontrado isolado ou em aglomerados ("globias");
- O bacilo multiplica-se lentamente (ao redor de 11 a 16 dias), e a temperatura mais propícia para o seu crescimento é de, aproximadamente, 30°C;
- É um parasita intracelular obrigatório, instalando-se nos macrófagos e nas células de Schwann, com predileção pela pele e pelo sistema nervoso periférico;
- Não é cultivável em laboratório;
- O homem ainda é o único reservatório, ou seja, a única fonte de infecção;
- A transmissão ocorre a partir do contato (íntimo e prolongado) de indivíduo bacilífero não tratado;
- Apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade, o que significa que consegue ser transmitido com razável facilidade, mas costuma ser indolente, vivendo no homem muitos anos antes de causar lesões patogênicas graves;
- O período de incubação é longo, de 2 a 7 anos (média de 5 anos), e o tempo de transmissibilidade no paciente bacilífero compreende do início da doença até a 1ª dose de rifampicina, capaz de eliminar os bacilos viáveis das vias aéreas superiores em 99,9%.

3. Imunopatogenia e fatores genéticos

- Após a infecção pelo *M. leprae*, a maioria da população (de 80 a 90%) evolui para cura espontânea;
- A resistência inata ao bacilo vem sendo relacionada ao gene NRAMP1 (*Natural Resistance-Associated Macrophage Protein*), localizado no cromossomo 2, que regula a atuação do macrófago a parasitas intracelulares;
- O macrófago tem papel importante na hanseníase por ser o hábitat do bacilo, por ativar as células T e por destruí-lo (nos casos dos paucibacilares);
- O tipo de hanseníase que o organismo apresentará (paucibacilar ou multibacilar) depende da resposta imunológica que o corpo consegue produzir predominantemente;

- Se predominar a resposta pelo linfócito T-helper 1 (Th1), ocorrerá a produção de IL-2 e gamainterferona (IFN-gama), que induzem à resposta imunocelular com ativação dos macrófagos contra o bacilo, levando à forma paucibacilar ou à cura;
- Se predominar a resposta T-helper 2 (Th2), são produzidas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que inativam o macrófago, o que propicia a multiplicação do bacilo (forma multibacilar) e estimula a imunidade humoral;
- Há proliferação de linfócitos B e produção de anticorpos específicos contra o antígeno da parede celular do *M. leprae*, o glicolipídio fenólico 1 (PGL-1). Apesar da produção de anticorpos anti-PGL-1, a resposta humoral é pouco eficaz para a eliminação do bacilo.

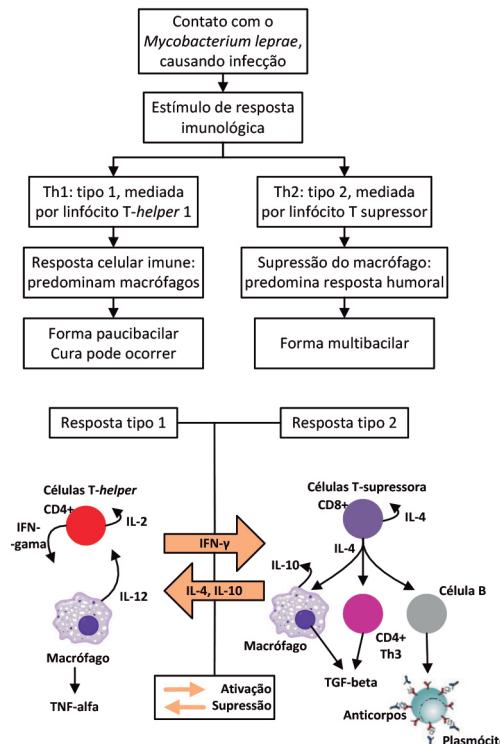


Figura 2 - Padrão de resposta na hanseníase

4. Classificação

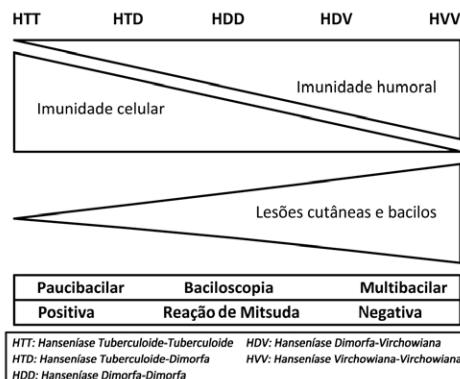


Figura 3 - Classificação dos tipos de hanseníase, segundo Ridley e Jopling

Paucibacilares	Indivíduos com bacilosscopia negativa e até 5 lesões e/ou somente 1 tronco nervoso acometido
Multibacilares	Mais de 5 lesões e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido e/ou bacilosscopia positiva (isto é, a bacilosscopia positiva classifica o paciente como multibacilar, independente do número de lesões)

Formas clínicas relacionadas com bacilosscopia e reação de Mitsuda, segundo a classificação de Madri

	Indeterminada (I)	Tuberculoide (T)	Borderline (B)	Virchowiana (V)
Reação de Mitsuda	Positiva ou negativa	Fortemente positiva	Negativa a positiva fraca	Negativa
Bacilosscopia	Negativa	Negativa	Positiva a raros bacilos	Positiva

Correlação entre as classificações de Madri (1953), de Ridley-Jopling (1966) e da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1982), adotadas para a hanseníase

Madri	Indeterminada (I)	Tuberculoide (T)	Borderline (B)	Virchowiana (V)
Ridley-Jopling	--	TT	BT, BB, BL	LL
OMS	Paucibacilares		Multibacilares	

TT: Tuberculoide-Tuberculoide; BT: Borderline-Tuberculoide, que, embora apresente características da forma paucibacilar, operacionalmente, tem sido classificada como multibacilar; BB: Borderline-Borderline; BL: Borderline-Lepromatoso; LL: Lepromatoso-Lepromatoso.

Características clínico-bacteriológicas com a classificação de Ridley-Jopling e a operacional da OMS

Clínica	Bacilosscopia	Ridley-Jopling	Classificação atual (OMS)
Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrônicas e/ou eritêmato-hipocrônicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos. É um estágio inicial e transitório da hanseníase, geralmente visto em crianças. Pode evoluir para outros tipos de hanseníase ou para cura.	Negativa	Indeterminada (HI)	Paucibacilar Até 5 lesões de pele e/ou apenas 1 tronco nervoso acometido
Placas eritematosas, eritêmato-hipocrônicas, bem definidas, hipo ou anestésicas, comprometimento de nervo. Lesões em pequena quantidade ou únicas, geralmente não ultrapassam 10cm de diâmetro. É o polo chamado de resistência.	Negativa	Tuberculoide (HT)	
Lesões pré-foveolares (eritematosas planas com o centro claro) e lesões foveolares (eritematopigmentares, de tonalidade ferruginosa ou pardacenta). Apresenta alterações de sensibilidade e fica entre os polos tuberculoide e virchowiano, por isso as lesões apresentam características que relembram os 2 polos, o virchowiano e o tuberculoide.	Positiva ou negativa	Dimorfa (HD)	Multibacilar Mais do que 5 lesões de pele e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido
Eritema e infiltração difusa, placas eritematosas infiltradas e de bordas mal definidas, tubérculos e nódulos, madarose, lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade. Além da invasão da derme e do tecido subcutâneo, o infiltrado envolve plexo vasculonervoso, glândulas sudoríparas e aparelho pilossebáceo. A pesquisa do bacilo mostra-o íntegro, aglomerando-se em globias. É o polo chamado anérigo.	Positiva	Virchowiana (HV)	

Portanto, apesar de ainda haver esforço para subdividir os tipos de lesões em tuberculoide-tuberculoide, tuberculoide-dimorfa, dimorfa-dimorfa, dimorfa-virchowiana e virchowiana, a classificação que deve ser guardada é a de paucibacilar e multibacilar.

5. Diagnóstico

O diagnóstico instituído pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde define hanseníase pela presença de 1 ou mais dos seguintes achados:

Diagnóstico (OMS)

- Lesão(ões) de pele com alteração de sensibilidade;
- Acometimento de nervo(s) com espessamento neural;
- Bacilosscopia positiva.

Os principais troncos neurais acometidos são face, trigêmeo e facial; nos membros superiores, o ulnar e o mediano; nos membros inferiores, o fibular comum e o tibial posterior.

Características da avaliação de nervos na hanseníase

- Inspeção de olhos, nariz, membros superiores e inferiores;
- Palpação dos nervos periféricos;
- Avaliação da força muscular;
- Avaliação da sensibilidade ocular e cutânea;
- Teste da pilocarpina (para identificar áreas de anidrose) e da histamina.

O exame complementar de importância diagnóstica é a bacilosscopia com pesquisa de BAAR (técnica de Ziehl-Neelsen). O teste de Mitsuda auxilia na classificação antiga e não tem valor diagnóstico.

A biópsia da lesão (na qual podem ser encontrados macrófagos carregados de bacilos, chamados células de Virchow) e a do nervo podem ser usadas nos casos de dúvida, para esclarecimento diagnóstico.

O diagnóstico diferencial inclui doenças que levam a alterações neurológicas e de pele. É importante ressaltar que, dentre as doenças dermatológicas, a hanseníase é a única que leva a alteração da sensibilidade.

São diagnósticos diferenciais da hanseníase:

Doenças dermatológicas

- Pitiríase versicolor;
- Eczemátide (pitiríase alba ou darto volante);
- Eczema seborreico;
- *Tinea corporis*;
- Vitiligo;
- Nevos;
- Hipocromias cicatriciais;
- Psoríase;
- Farmacodermias;
- Paracoccidioidomicose;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Sífilis;
- Tuberculose cutânea;
- Leishmaniose.

Doenças neurológicas

- Síndrome do túnel do carpo;
- Neuralgia parestésica;
- Neuropatia alcoólica;
- Neuropatia diabética;
- Lesões por Esforços Repetitivos (LER).

6. Tratamento

A hanseníase é uma doença curável, e o tratamento adotado pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde é a poliquimioterapia (PQT), fornecida gratuitamente no país e que consiste na associação de, pelo menos, 2 drogas (incluindo uma bactericida – a rifampicina), que visa ao efeito mais rápido e eficaz e evita resistência bacteriana. A PDT mata o bacilo, tornando-o inviável, e evita a evolução da doença, prevenindo as incapacidades e deformidades causadas por ela, levando à cura.

Esquemas ambulatoriais de tratamento em adultos

Esquema	Medicamentos	Doses mensais supervisionadas	Doses diárias autoadministradas
Paucibacilar (por 6 meses)*	Dapsona	100mg	100mg
	Rifampicina	600mg	--
Multibacilar (por 12 meses)**	Dapsona	100mg	100mg
	Rifampicina	600mg	--
	Clofazimina	300mg	50mg

* Cura com 6 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 9 meses.

** Cura com 12 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 18 meses.

Esquemas ambulatoriais de tratamento em crianças de até 14 anos

Esquema	Medicamentos	Idades	Doses mensais supervisionadas	Doses autoadministradas
Paucibacilar (por 6 meses)*	Dapsona	De 0 a 5 anos	25mg	25mg/d
		De 6 a 14 anos	De 50 a 100mg	De 50 a 100mg/d
	Rifampicina	De 0 a 5 anos	De 150 a 300mg	--
		De 6 a 14 anos	De 300 a 450mg	--
Multibacilar (por 12 meses)**	Dapsona	De 0 a 5 anos	25mg	25mg/d
		De 6 a 14 anos	De 50 a 100mg	50 a 100mg/d
	Rifampicina	De 0 a 5 anos	De 150 a 300mg	--
		De 6 a 14 anos	De 300 a 450mg	--
	Clofazimina	De 0 a 5 anos	100mg	100mg/sem
		De 6 a 14 anos	De 150 a 200mg	150mg/sem

* Cura com 6 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 9 meses.

** Cura com 12 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 18 meses.

Além do tratamento medicamentoso, devem ser abordados a prevenção e o tratamento das incapacidades e deformidades (com orientação de autocuidado, tipo de calçado, fisioterapia motora etc.).

7. Estados reacionais

Trata-se de um processo inflamatório agudo ou subagudo, que pode ocorrer antes (abrindo o quadro), durante ou depois do fim do tratamento com a PQT. Podem ser desencadeados por vacinação, gestação/puerpério, infecções, medicamentos (iodeto de potássio, anticoncepcional oral) e estresse físico e/ou emocional, além de serem a principal causa de incapacidades e deformidades físicas, e são classificados em 2 tipos: reação tipo 1, ou Reação Reversa (RR), e reação tipo 2, ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH).

Reação tipo 1 ou RR

Ocorre nos paucibacilares (frequência de 8 a 33%), por um processo inflamatório desencadeado por hipersensibilidade tardia mediada por células. Inicia-se, usualmente, nos primeiros 6 meses de tratamento com a PQT e se caracteriza por reagudizações de lesões preexistentes com novo aspecto eritematoinfiltrativo (erisipeliforme) e aparecimento abrupto de neurites (dor aguda e espontânea) sem sintomas sistêmicos. Nervos comprometidos tornam-se intumescidos, com graus variáveis de dor e exacerbação da sensibilidade, local e/ou territorial, destacando-se o comprometimento dos sítios de predileção, como nervos ulnar, mediano, radial, tibial posterior e supraóbitário. Podem ocorrer edema de mãos e pés e surgiimento agudo de "mão em garra" ou "pé caído". O tratamento de escolha é o corticoide, sendo preconizada prednisona 1 a 2mg/kg/d, até a melhora clínica ou a regressão do quadro com redução de 5 a 10mg a cada 1 a 2 semanas até a suspensão. Outros medicamentos de 2^a linha podem ser usados, como ciclosporina e anti-inflamatórios não esteroides, e pode ser necessária a cirurgia descompressiva nos casos de abscesso de nervo.

Reação tipo 2 ou ENH

Ocorre em multibacilares (frequência ao redor de 30%, podendo chegar a 50%), cujo mecanismo imunológico desencadeante são a formação e a deposição de imunocomplexos. Pode ocorrer como 1^a manifestação da doença, durante ou após o tratamento, e se caracteriza por lesões novas com distribuição simétrica com aspecto de nódulos eritematosos dolorosos que podem evoluir para vesícula, pústula, bolhas, úlceras e necrose. Além do quadro dermatológico, aparecem neurite aguda e sintomas sistêmicos como febre, astenia, mialgia, náuseas e artralgia, com acometimento de outros órgãos: edema de extremidade, iridociclite, epistaxe, orquite e linfadenite. A droga de eleição é a talidomida, na dose de 100 a 400mg/d, até a regressão do quadro (medicamento contraindicado para mulheres grávidas, por seu efeito teratogênico). Deve ser associada a prednisona nas mesmas doses mencionadas, em caso de comprometimento neural, irite/iridociclite, orquiepididímite, mãos e pés reacionais, nefrite, eritema nodoso necrosante e vasculite (fenômeno de Lúcio). Nesse fenômeno, muitas vezes reconhecido como 3^º tipo de estado reacional, ocorre necrose de arteríolas, com invasão maciça de M. leprae. São comuns no México e na América Central, mas infreqüentes em outras regiões do mundo. Suas causas não são claramente definidas, mas a bacilemia em células endoteliais, associada a fenômenos trombóticos, é importante, entretanto prováveis fatores imunológicos, como depósito de complexo imune em vasos da derme, genéticos, regionais e próprios do M. leprae, são considerados envolvidos na etiopatogenia dessa manifestação clínica.

Reações reversas	Recidivas
Geralmente, durante a quimioterapia ou dentro de 6 meses após o tratamento	Normalmente, muito depois do término da quimioterapia, acima de 1 ano de intervalo de tratamento
Início súbito e inesperado	Início lento e insidioso
Possível acompanhamento de febre e mal-estar	Em geral, sem sintomatologia geral
Lesões antigas que se tornam eritematosas, brilhantes, infiltradas	Lesões antigas que podem apresentar bordas eritematosas
Em geral, várias lesões novas	Poucas lesões novas
Possível ulceração das lesões	Ulceração rara
Regressão com descamação	Ausência de descamação
Possível acometimento de vários troncos nervosos rapidamente, com dor, alteração da sensibilidade e função motora	Possível acometimento de um único nervo e alterações motoras de ocorrência muito lenta
Excelente resposta a corticoterapia	Ausência de boa resposta a corticoterapia

8. Prevenção e vigilância epidemiológica

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional. As principais medidas de controle são diagnóstico e tratamento precoces e controle dos contatos íntimos, interrompendo o ciclo de transmissão da doença. Deve ser realizada a busca ativa de todos os contatos intradomiciliares que tenham residido ou residam com o caso-índice nos últimos 5 anos.

Avaliação da cicatriz vacinal	Condutas
Sem cicatriz	Administrar 1 dose.
Com 1 cicatriz de BCG	Administrar 1 dose.
Com 2 cicatrizes de BCG	Não prescrever nenhuma dose.

76

Dengue

1. Introdução

- O agente etiológico é o flavivírus;
- A infecção por determinado sorotipo gera proteção permanente a ele e temporária para outros sorotipos, a qual dura em torno de 2 meses;
- Na recorrência de infecção por dengue, há maior risco de sangramentos;
- O período de incubação dura de 3 a 15 dias;
- O vetor é o mosquito *Aedes aegypti*;
- Deve-se realizar notificação compulsória na suspeita;
- A eliminação do mosquito é fundamental para o controle da doença;
- No Brasil, em 2014 e 2015, o sorotipo mais prevalente foi o DEN-1.



Figura 1 - Mosquito vetor da dengue

Definição de suspeita

Paciente que apresenta doença febril aguda com duração de até 7 dias, acompanhada de, pelo menos, 2 sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados ou não à presença de hemorragias, além de ter permanecido, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*.

Dengue clássica

- Febre abrupta de 39 a 40°C;
- Sintomas gerais: cefaleia, mialgia, artralgia, anorexia, astenia, náuseas, vômitos, exantema, prurido, dor retro-orbitária (cessam com o fim da febre);
- Duração de 5 a 7 dias;
- Exames laboratoriais: leucopenia;
- Podem ocorrer manifestações hemorrágicas, como epistaxe, petéquias e gengivorragias e, mais raramente, sangramentos graves, como hematúria, hematêmese e melena;
- Diagnóstico diferencial: síndrome mono-like.

A - Febre hemorrágica da dengue (FHD)

A forma hemorrágica depende da virulência da cepa e de infecções sequenciais prévias dentro de 3 meses a 5 anos.

Critérios diagnósticos para confirmação (todos devem estar presentes)

- Febre de até 7 dias;
- Plaquetopenia <100.000/mm³;
- Presença de manifestação hemorrágica: prova do laço positiva e/ou sangramento de qualquer natureza;
- Sinal de extravasamento do plasma: aumento de 20% do hematócrito em relação ao inicial ou queda de 20% após expansão com cristalóide e/ou derrame cavitário.

O paciente com FHD pode apresentar dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, letargia e derrames cavitários (pleural, pericárdico, ascite), que alarmam a possibilidade de evolução para formas hemorrágicas da doença. O paciente pode evoluir para instabilidade hemodinâmica, com hipotensão arterial, taquicardia e choque.

Prova do laço

- Desenhar um quadrado de 2,5cm de lado (ou uma área ao redor do polegar) no antebraço da pessoa e verificar a PA (deitada ou sentada);
- Calcular o valor médio (pressão arterial sistólica + diastólica divididas por 2);
- Insuflar novamente o manguito até o valor médio e manter por 5 minutos (em crianças, 3 minutos) ou até o aparecimento das petéquias;
- Contar o número de petéquias no quadrado. A prova será positiva se houver mais de 20 petéquias em adultos e 10 em crianças.

B - Dengue com complicações

Trata-se de todo caso grave que não se enquadra nos critérios da Organização Mundial da Saúde de FHD e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória.

Classificação da dengue com complicações

- Alterações graves do sistema nervoso;
- Disfunção cardiorrespiratória;
- Insuficiência hepática;
- Plaquetopenia ≤50.000/mm³;
- Hemorragia digestiva;
- Derrames cavitários;
- Leucometria global ≤1.000/mm³.

Critérios para confirmação

- Febre ou história de febre recente de 7 dias;
- Trombocitopenia (<100.000/mm³);
- Tendências hemorrágicas evidenciadas por 1 ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrintestinal e outros;
- Extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar, manifestado por:
 - Hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão, ou queda do hematócrito em 20% após o tratamento;
 - Presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia.

Dengue grave

- Trata-se de todo caso de dengue que apresenta 1 ou mais dos seguintes resultados:
 - Choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar ≥ 3 segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente $\leq 20\text{mmHg}$; hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória;
 - Sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central);
 - Comprometimento grave de órgãos, como dano hepático importante ($\text{ALT} > 1.000$), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos.

Uma forma de prever o surgimento da forma hemorrágica é levar em conta a presença de, pelo menos, 1 sinal de alerta, como descrito na Tabela a seguir:

Sinais de alarme

- Dor abdominal intensa e contínua;
- Vômitos persistentes;
- Hipotensão postural e/ou lipotimia;
- Hepatomegalia dolorosa;
- Hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
- Sonolência e/ou irritabilidade;
- Diminuição da diurese;
- Diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
- Aumento repentino do hematócrito;
- Queda abrupta de plaquetas;
- Desconforto respiratório.

Sinais de choque

- Hipotensão arterial;
- Pressão arterial convergente (diferencial $< 20\text{mmHg}$);
- Extremidades frias, cianose;
- Pulso rápido e fino;
- Enchimento capilar lento (> 2 segundos);
- Aumento do hematócrito: crianças $> 38\%$, mulheres $> 40\%$ e homens $> 45\%$.

2. Diagnóstico

Ferramentas diagnósticas	Quando pedir?	Observações
PCR (reação em cadeia da polimerase)	Desde o início da viremia	<ul style="list-style-type: none"> - Alto custo; - Pouco utilizada para diagnóstico de rotina; - Negativa após o período inicial de viremia (2 a 3 dias iniciais).
NS1 (antígeno estrutural) = teste rápido para dengue	No início dos sintomas, com alta sensibilidade e especificidade até o 3º dia	<ul style="list-style-type: none"> - Ainda pouco conhecido, apesar de cada vez mais utilizado; - Custo intermediário; - Após o 3º dia, pode dar falso negativo.
Sorologia para dengue = ELISA	Apenas a partir do 7º dia do início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser IgM para garantir que a infecção é aguda; - Exame mais utilizado para diagnóstico, com baixo custo; - Antes do 7º dia, pode ser negativo em pacientes infectados (falso negativo).

Critérios necessários para alta

- Ausência de febre durante 24 horas sem uso de terapia antitérmica;
- Melhora visível do quadro clínico;
- Hematócrito normal e estável por 24 horas;
- Plaquetas em elevação e acima de $50.000/\text{mm}^3$;
- Estabilização hemodinâmica durante 24 horas;
- Derrames cavitários, quando presentes, em regressão e sem repercussão clínica.

3. Tratamento

- Medidas de hidratação e suporte clínico são essenciais para o controle. Reposição com coloides e reposição de plaquetas são medidas de fase aguda para casos graves, sem tratamento específico para o vírus;
- O tratamento é dividido em grupos:

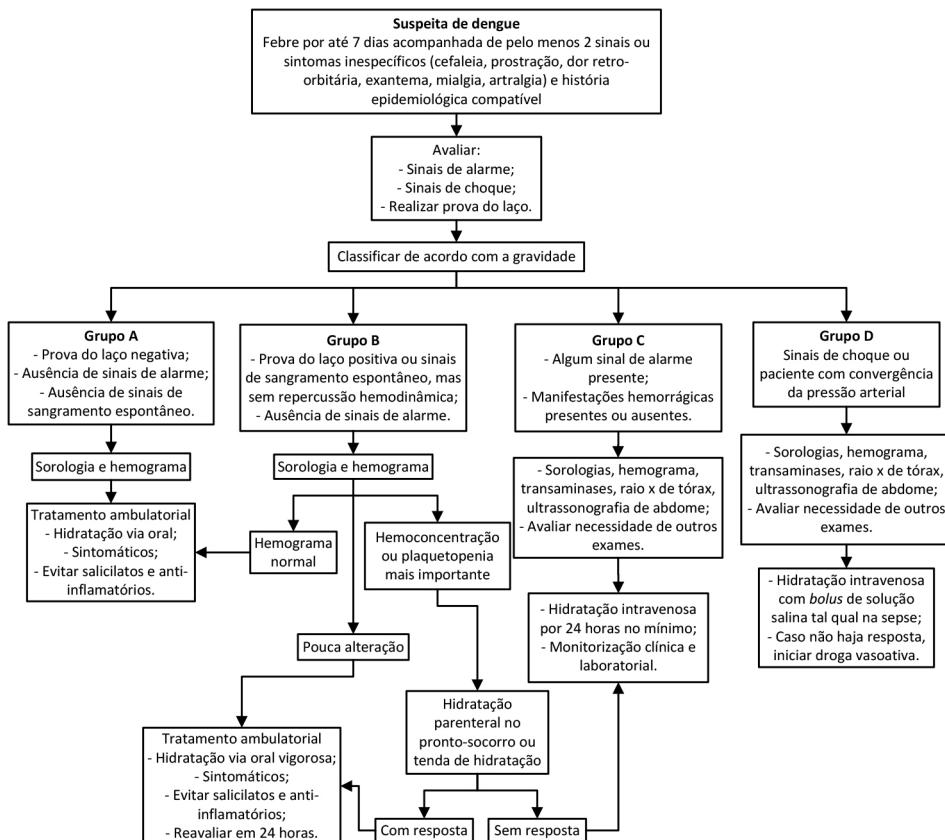


Figura 2 - Suspeita e condução no tratamento da dengue, de acordo com a classificação em grupos de A a D

Parâmetros	Choque ausente	Choque compensado (fase inicial)	Choque com hipotensão (fase tardia)
Frequência cardíaca	Normal	Taquicardia	Taquicardia intensa, com bradicardia no choque tardio
Extremidades	Temperatura normal e rosadas	Distais, frias	Frias, úmidas, pálidas ou cianóticas
Intensidade do pulso periférico	Pulso forte	Pulso fraco e filiforme	Tênué ou ausente
Enchimento capilar	Normal (<2 segundos)	Prolongado (>2 segundos)	Muito prolongado, pele mosqueada
Pressão arterial	Normal para a idade e pressão de pulso normal para idade	Redução de pressão do pulso ($\leq 20\text{mmHg}$)	Hipotensão, pressão de pulso $<10\text{mmHg}$, pressão arterial não detectável
Ritmo respiratório	Normal para a idade	Taquipneia	Acidose metabólica, hiperpneia ou respiração de Kussmaul
Diureses	Normal 1,5 a 4mL/kg/h	Oligúria $<1,5\text{mL/kg/h}$	Oligúria persistente $<1,5\text{mL/kg/h}$

Fonte: adaptado do Manual Ministério da Saúde, Dengue 2016.

4. Profilaxia

- Medidas ambientais: combate à proliferação do vetor por meio da destruição de potenciais criadouros (locais que permitam acúmulo de água limpa e parada) e pulverização de inseticidas “fumacê”;
- Medidas individuais: uso de roupas de manga comprida, calças e repelente para espantar insetos. Controle de criadouros domiciliares.

5. Outras arboviroses de importância crescente no Brasil

A - Febre chikungunya

Para o Ministério da Saúde, um caso de febre de *chikungunya* é definido como “indivíduo com febre de início súbito, maior do que 38,5°C, com dor intensa nas articulações de início agudo, acompanhada ou não de edemas (inchaço), não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas onde estejam ocorrendo casos suspeitos até 2 semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo com algum caso confirmado”. Além disso:

- A doença é causada pelo vírus de mesmo nome e que apresenta apenas 1 sorotípico;
- É transmitida a partir da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* infectado;
- Já era prevalente na África, Índia e em outros países asiáticos, mas casos no Brasil eram raros;
- A fase aguda é caracterizada por febre de início repentino (acima de 39°C) e dor articular intensa. Podem-se incluir cefaleia, dor difusa nas costas, mialgia, náusea, vômito, poliartrite, erupção cutânea e conjuntivite com duração de 3 a 10 dias;
- A artralgia tem duração entre 2 e 3 meses após o início da doença;
- A fase crônica possui as mesmas características da subaguda, com persistência dos sinais e sintomas por mais de 3 meses e que pode se estender, com menor frequência, por anos;
- Em geral, mantém-se a artralgia inflamatória nas mesmas articulações afetadas anteriormente;
- Como o diagnóstico diferencial com a dengue é difícil, a principal característica dessa infecção que a diferencia da dengue é a artralgia (e, por vezes, artrite) frequente, que pode durar semanas, mesmo após a remissão dos outros sintomas;
- O controle das dores articulares pode exigir o uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs), principalmente nos casos de dor que ultrapassa mais de 2 semanas.

No Brasil, a doença encontra-se espalhada com casos em todo o território, mas com concentração em alguns locais do Nordeste e Norte brasileiros.

Do ponto de vista laboratorial, não existe alteração plaquetária tão intensa como ocorre na dengue, e casos de óbitos por sangramento são raros. A doença é autolimitada na maioria dos casos.

O diagnóstico pode ser feito por sorologia ou PCR. No Brasil, até o final de 2015, não havia kits disponíveis de sorologias, e o diagnóstico era feito por PCR, que deve ser coletado na 1^a semana de sintomas para detectar a viremia (habitualmente nos 5 primeiros dias).

Assim como a dengue, não há tratamento específico para a febre *chikungunya*. Medidas gerais de hidratação, analgesia e controle crônico de artralgia são os pontos mais importantes do tratamento.

B - Zika

O quadro clínico é muito semelhante ao das outras doenças, mas com sintomas bem mais brandos. Raramente leva a óbitos e não apresenta febre, artralgia nem mialgia como dengue e *chikungunya*. O quadro clínico consiste em *rash*, com prurido e lesões de pele, presente em mais de 50% dos que apresentam a infecção pelo vírus. O edema de membros inferiores e a conjuntivite também são características que não costumam aparecer nos outros 2 arbovírus discutidos neste capítulo. Também se tornou mais prevalente após 2014 no Brasil, e seus casos originais vêm da Oceania (Polinésia Francesa, principalmente) e Ásia. Da mesma maneira que o *chikungunya*, o vírus da zika está presente no país em estados do Nordeste, como Bahia, Pernambuco, Sergipe e Alagoas.

O diagnóstico é feito por sorologia e por PCR. O PCR deve ser coletado até o 4º dia no sangue ou até o 7º dia na urina. Após esse período, deve ser feito por sorologia.



A doença é de notificação compulsória, existindo formulários próprios para gestantes com suspeita da infecção e ainda em crianças que nasçam com microcefalia.

São consideradas de alto risco gestantes nos primeiros 3 meses de gravidez (1º trimestre), momento em que o feto está sendo formado. O risco parece existir também, porém em menor grau, quando a virose é adquirida no 2º trimestre de gestação. Aparentemente, a partir do 3º trimestre, o risco de microcefalia é baixo, pois o feto já está completamente formado.

Desta forma, como diferenciar os 3 tipos de vírus? A Tabela a seguir mostra pontos importantes de cada um:

Sinais e sintomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre	++++	+++	+++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Exantema maculopapular	++	++	+++
Dor retro-orbital	++	+	++
Hiperemia conjuntival	0	+	+++
Linfadenopatia	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0
Tosse produtiva	0	0	0

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2015.

Outra Tabela de comparação é apresentada a seguir:

	Chikungunya	Zika	Dengue
Vetor no Brasil	<i>A. aegypti</i>	<i>A. aegypti</i>	<i>A. aegypti</i>
Incubação	10 dias	10 dias	4 a 7 dias
Risco de morte	Raro	Raro	Sim
Sintoma marcante	Artralgia crônica	- Prurido e lesões de pele; - Edema e alteração conjuntival.	- Mialgia e febre alta; - Sangramento em casos graves.
Diagnóstico	PCR (sorologia pouco disponível no Brasil)	PCR (sorologia pouco disponível no Brasil)	PCR, NS1 ou sorologia
Momento da coleta	Até 7º dia	Até 7º dia	- NS1 até 3º dia; - PCR até 7º dia; - Sorologia após 7º dia.

77

Febre amarela

1. Epidemiologia

Etiologia	Arbovírus da família Flaviviridae – vírus RNA
Transmissão vetorial	Mosquitos – variável, de acordo com a área de transmissão
Período de incubação	De 3 a 6 dias
Período de transmissibilidade	De 24 a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas até 3 a 5 dias após o início dos sintomas
Variação sazonal	Maior número de casos de Febre Amarela (FA) nos meses chuvosos do ano (janeiro a março); formação de criadouros e proliferação dos vetores favorecidas pela chuva
Letalidade	No Brasil, entre 50 e 60%; doença grave que pode ser fatal em um período de 7 a 11 dias

A - Classificação epidemiológica

FA urbana

- A circulação e a transmissão do vírus ocorrem nas cidades, e o vetor mais importante tem *habitat* peridomiciliar (*Aedes aegypti*);
- Ocorrência na África;
- Não há transmissão urbana de FA nas Américas desde 1954. O último caso de transmissão urbana no Brasil ocorreu em 1942;
- Não há descrição, até abril de 2017, de casos suspeitos de FA urbana, apesar do risco e do aumento momentâneo do cinturão de vacinação em várias cidades desses estados.

FA silvestre

- Circulação do vírus apenas em áreas silvestres, entre hospedeiros primatas não humanos (macacos), com casos humanos esporádicos – hospedeiro incidental, o homem é infectado quando adentra áreas silvestres em que há a circulação do vírus;
- Vetores têm *habitat* silvestre: mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. *Aedes albopictus* pode ser vetor;
- Ocorrência na África e nas Américas Central e do Sul;
- Desde o final de 2016 até meados de 2017, houve novo surto de casos de FA silvestre na região Sudeste, começando em Minas Gerais e se espalhando pelos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo;
- Até 06.04.17, foram confirmados 202 óbitos em 604 pacientes confirmados, a maioria em Minas Gerais e no Espírito Santo.

B - Classificação epidemiológica das áreas de transmissão no Brasil

Área enzoótica ou endêmica	- Circulação constante do vírus amarílico entre os hospedeiros naturais (primatas não humanos); - Há vetores silvestres, e o homem é frequentemente infectado de forma accidental.
Área epizoótica ou de transição	Áreas onde há evidência de circulação viral, podendo ocorrer casos e/ou surtos em humanos esporadicamente, geralmente precedidos por mortandade de primatas não humanos (epizootia)
Área de risco potencial	Áreas contíguas às de transição, com ecossistemas semelhantes aos das áreas onde há a circulação do vírus, mas que não tiveram registrados epizootias ou casos humanos, até o momento
Área indene	Área onde não há circulação do vírus amarílico

2. Quadro clínico e diagnóstico

Período de infecção	Os sintomas são gerais, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos. Dura cerca de 3 dias.
Remissão	Ocorrem declínio da temperatura e diminuição dos sintomas, o que engana, pois parece uma melhora no paciente. Geralmente dura pouco tempo (de horas a 2 dias, no máximo).
Período toxêmico	Voltam febre, diarreia e vômitos, com aspecto "em borra de café". Nesta fase ocorrem as hemorragias e a insuficiência hepatorrenal, com icterícia associada. Pode ocorrer sinal de Faget, como na dengue, em que o pulso se torna mais lento, apesar da temperatura elevada (dissoxiação pulso-temperatura).
Exames laboratoriais	Compreendem bilirrubina e transaminases muito elevadas; fatores de coagulação alterados; elevação de ureia e creatinina; albuminúria.
Diagnóstico específico	A detecção do RNA do vírus dá-se por método de reação em cadeia da polimerase nos primeiros 7 dias. A partir da 2ª semana, há a detecção de anticorpos da classe IgM específicos contra o vírus por método imunoenzimático (ELISA) ou imunofluorescência indireta.
Sinais de mau prognóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Rápida progressão do período de intoxicação e rápido aumento da bilirrubinemia; - Diátese hemorrágica grave e coagulação intravascular disseminada; Insuficiência Renal Aguda (IRA); icterícia precoce; coma e convulsões; soluções intratáteis (acidose láctica); hipoglicemia severa.

3. Tratamento

Não há tratamento antiviral específico.

Algumas recomendações que podem ser feitas como medidas gerais:

- Internação em UTI;
- Monitorização de sinais de gravidade;
- Reposição de eleutrólitos se necessário;

- Estímulo com vitamina K para melhora do coagulograma tem pouco efeito prático;
 - Prevenção de hemorragias digestivas com proteção gástrica para evitar o estresse causado pela internação, com risco maior de sangramentos digestivos;
 - Nos casos de sangramento ativo, transfusões de plasma fresco podem diminuir a mortalidade por sangramento, mas são medidas apenas paliativas de tratamento.

4. Profilaxia

- Coletiva: medidas de controle da proliferação do vetor nas cidades, para evitar a reurbanização da doença – impacto populacional muito maior do que na transmissão silvestre;
 - Individual: vacinação dos suscetíveis;
 - Vírus vivo atenuado – cepa 17D;
 - Dose única a partir de 6 meses nos moradores de áreas de casos confirmados e aos 9 meses nos que estão em área de risco – reforço a cada 10 anos;
 - Em áreas endêmicas e de transição, a vacina está incluída no calendário rotineiro do Programa Nacional de Imunizações;
 - Recomendada para viajantes a áreas em que há circulação viral (no mínimo 10 dias antes de adentrar a área de risco de transmissão);
 - Contraindicação relativa para imunodeprimidos: risco de desenvolvimento de doença pelo vírus vacinal (avaliação caso a caso pelo especialista);
 - Contraindicada para gestantes: risco de transmissão vertical do vírus vacinal, com dano ao feto.



Figura 1 - Áreas com indicação de vacinação no Brasil. A vacina de febre amarela deve ser feita até 10 dias antes da viagem a áreas de risco

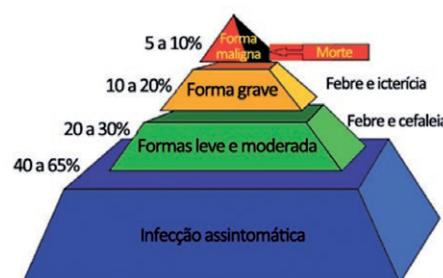


Figura 2 - O “iceberg” da febre amarela: distribuição das formas clínicas

78

Hepatites virais

1. Hepatite A

- Picornavírus cujo material genético é constituído por uma molécula de RNA de fita simples;
- Apenas 1 sorotipo, o que permite que a primoinfecção (imunização natural) e a vacinação (imunização artificial) confirmem imunidade protetora permanente diante de novas exposições.

A - Patogênese

- A aquisição do vírus ocorre por ingestão de partículas virais infectantes, presentes em água ou alimentos contaminados, ou, até mesmo, contato direto ou compartilhamento de fômites com o indivíduo doente;
- Pode haver insuficiência hepática aguda: coagulopatia resultante do déficit de produção de fatores plasmáticos de coagulação;
- Encefalopatia consequente da incapacidade do fígado de processar os produtos nitrogenados oriundos do metabolismo, que permanecem circulantes e terminam por se tornarem neurotóxicos;
- Com o estabelecimento da resposta imune específica contra o vírus da hepatite A (HAV), são produzidos anticorpos neutralizantes protetores;
- A viremia é interrompida e, a seguir, a replicação viral no fígado também;
- Não há cronificação da infecção por HAV nem relatos de sequela hepática permanente após a infecção aguda.

B - Epidemiologia

- A via de transmissão do HAV é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por meio de água e alimentos contaminados;
- A eliminação fecal de partículas virais dá-se de 2 semanas antes a 2 semanas após o surgimento da icterícia, com diminuição progressiva;
- A disseminação da doença está relacionada com a infraestrutura de saneamento básico e os aspectos ligados às condições de higiene;
- Insuficiência hepática aguda grave acontece em menos de 1% dos casos. Esse percentual é maior em indivíduos com mais de 65 anos;
- A prevalência da exposição à infecção pelo HAV (IgG positiva), referente ao conjunto das capitais do Brasil, é de 39,5%.

C - Formas clínicas

Quanto menor a idade, menor a probabilidade do desenvolvimento de formas sintomáticas.

A insuficiência hepática aguda é mais frequente em adultos, com risco bastante aumentado acima dos 65 anos.

Fases da hepatite A

- | |
|--|
| - Prodromic: febre, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia e mal-estar. Essa fase dura alguns dias; |
| - Ictérica: colúria, acolia fecal, dor no hipocôndrio direito e hepatomegalia. Desaparecem os sintomas constitucionais da fase prodromic; |
| - De convalescência: é marcada por regressão gradual da icterícia. A intolerância alimentar e a fadiga podem durar meses para se resolverem completamente. |

D - Diagnóstico

Pontos importantes nos exames gerais na hepatite A

- | |
|--|
| - Elevação de transaminases: o nível de elevação não é fator preditor de prognóstico; |
| - Aumento de bilirrubinas: tem critério prognóstico e, se grandes elevações, entra nos critérios de definição de transplante; |
| - Tempo de protrombina: ponto mais importante para determinação de gravidade. Razão normatizada internacional (INR) >1,5 reflete disfunção hepática grave; |

Pontos importantes nos exames gerais na hepatite A

- Fator V de coagulação também é avaliado (ver critérios de gravidade a seguir);
- Hemograma com leucopenia ou leucocitose.

O 1º anticorpo a ser produzido é o da classe IgM, que já pode ser detectado de 5 a 10 dias antes do surgimento da icterícia, sendo, portanto, marcador de infecção aguda. A seguir, inicia-se a produção de IgG, que permanece ao longo da vida como memória imunológica protetora. A IgM desaparece ao final da fase aguda, com duração máxima de 6 meses. Isto é, a presença de IgG positiva isoladamente significa infecção pregressa por HAV.

Anti-HAV total	Anti-HAV IgM	Interpretações
(+)	(+)	Infecção recente pelo HAV
(+)	(-)	Infecção passada pelo HAV
(-)	(-)	Ausência de contato com o HAV, não imune

E - Tratamento

Não há tratamento antiviral específico para hepatite A.

Recomendam-se suporte clínico e medicações sintomáticas, principalmente hidratação oral e antieméticos.

A dieta deve ser leve e com baixo teor lipídico, e o paciente deve ser orientado a não ingerir bebida alcoólica em nenhuma quantidade, a fim de evitar um novo fator de lesão hepática.

Critérios de indicação de transplante na insuficiência hepática aguda – critérios do King's College Hospital

- Indivíduos que ingeriram acetaminofeno:
 - pH do sangue arterial <7,3 (independentemente do grau de encefalopatia);
 - Tempo Parcial de Tromboplastina (TPT) >100s ou INR >6,5 e concentração de creatinina sérica >3,4mg/dL em pacientes com encefalopatias III ou IV.
- Sem ingestão de acetaminofeno:
 - TPT >100s ou INR >6,5 (independentemente do grau de encefalopatia).
- Ou 3 das seguintes variáveis:
 - Idade <10 ou >40 anos;
 - Causas: hepatite A ou B, halotano, reações farmacológicas idiossincrásicas;
 - Duração da icterícia >7 dias antes do início da encefalopatia;
 - TPT >50s, INR >3,5;
 - Concentração sérica de bilirrubina >17,5mg/dL.

Critérios de Clichy

- Se há encefalopatia, independentemente do grau, está indicado transplante se fator V:
 - Inferior a 30% e >30 anos;
 - Inferior a 20% e <30 anos.

F - Prevenção

Medidas básicas de higiene e evitar ingestão de água não tratada e alimentos potencialmente contaminados.

É uma doença imunoprevenível. A vacina disponível de vírus inativado deve ser administrada a crianças com idade superior a 12 meses, em 2 doses, com intervalo de 6 meses.

Indicações de vacina de hepatite A nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs – situações especiais gratuitas)

- Portadores de hepatopatias crônicas (qualquer etiologia);
- Coagulopatias e hemoglobinopatias;
- Crianças menores de 13 anos com HIV/AIDS; atualmente, qualquer paciente com HIV/AIDS com IgM e IgG negativos para HAV;
- Doenças de depósito e fibrose cística;
- Trissomias;
- Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
- Candidatos a transplante e transplantados de órgão sólido ou medula óssea; doadores (cadastrados em programas de transplantes).

2. Hepatite B

Pertence à família *Hepadnaviridae* e possui morfologia esférica, envolta por um envelope lipoproteico, que, por sua vez, envolve um nucleocapsídeo icosaédrico, dentro do qual está o material genético composto por DNA.

A - Patogênese

- Aquisição por via parenteral, contato com sangue e outros fluidos de indivíduos infectados, de maneira horizontal ou vertical;
- Quanto melhor a resposta imune do hospedeiro, maior a magnitude das manifestações clínicas na fase aguda;
- Quanto maior a resposta imune, maior oclareamento viral e cura ao fim da fase aguda;
- Quanto menor a resposta imune, maior a chance de cronificação (é o que acontece com as transmissões verticais).

Hepatite B aguda	
Marcadores	Significados
HBsAg	É o 1º marcador a aparecer no curso da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Pode, eventualmente, aparecer antes do quadro de icterícia na doença. Na hepatite aguda, cai para níveis indetectáveis em até 24 semanas.
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção.
Anti-HBc IgG	É marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas. Representa contato prévio com o vírus.
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infeciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg e indica o fim da fase replicativa.
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas.

Hepatite B crônica	
Marcadores	Significados
HBsAg	Sua presença por mais de 24 semanas indica hepatite crônica.
HBeAg	Na infecção crônica, está presente enquanto ocorre replicação viral.
Anti-HBe	Sua presença sugere redução ou ausência de replicação viral, exceto nas cepas com mutação pré-core (não produtoras da proteína "e").

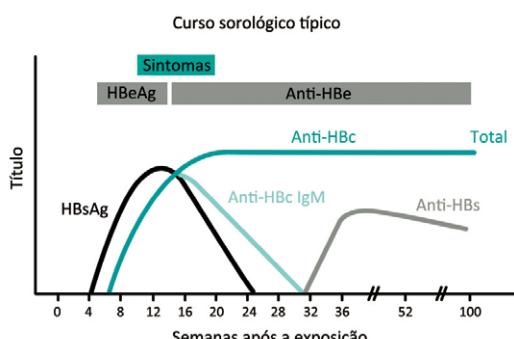


Figura 1 - Curso sorológico da hepatite B aguda

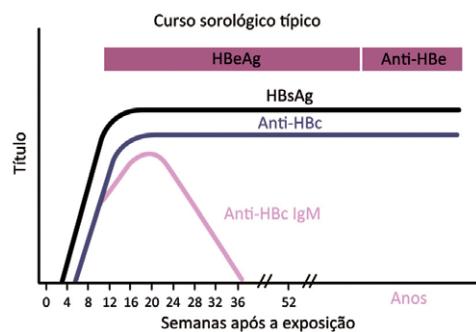


Figura 2 - Curso sorológico típico da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

B - Epidemiologia

- 2 bilhões de pessoas no mundo estão infectados pelo HBV, e cerca de 360 milhões sofrem de infecção crônica por esse agente;
- A transmissão do HBV ocorre por via parenteral e, sobretudo, pela via sexual, sendo considerada uma doença sexualmente transmissível;
- O período de transmissibilidade inicia-se de 2 a 3 semanas antes dos primeiros sintomas e dura enquanto está presente o HBsAg, ou seja, é permanente nos portadores crônicos;

- Maior risco de aquisição de HBV nos indivíduos sexualmente ativos adeptos de práticas desprotegidas, profissionais de saúde, recém-nascidos de mães HBsAg positivo e contatos sexuais e domiciliares não imunizados dos portadores crônicos do HBV;
- As infecções causadas pelo HBV são habitualmente anictéricas. Apenas 30% dos indivíduos apresentam a forma icterica da doença;
- 5 a 10% dos indivíduos adultos infectados cronificam;
- 20 a 25% dos casos crônicos com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose e hepatocarcinoma).

C - Formas clínicas

Forma aguda	Resolve-se em torno de 20 a 30 dias após seu início;
Forma crônica	De 5 a 10% dos indivíduos. Persistência do HBsAg por mais de 6 meses após a aquisição do vírus. Sinais de atividade inflamatória hepática (elevação de transaminases e/ou atividade necroinflamatória demonstrada por biópsia hepática). Assintomática até o momento de fases avançadas. Pode ser dividida em fases (ver a seguir).

Fases da doença

Fase de imunotolerância (pode durar de 15 a 35 anos)

Trata-se de período com altos valores de carga viral de HBV no sangue, sem, no entanto, haver "despertar" imunológico. O HBV integra-se com o genoma hepatocelular, facilitando erros de metabolismo do DNA e, consequentemente, hepatocarcinoma. Nesta fase, as transaminases estão normais (afinal, não há reconhecimento pelo sistema imunológico do vírus como agressor), e existem altos valores de carga viral, HBsAg e HBeAg.

Fase de imunoclearance (imunoeliminação que dura até 15 anos)

Nesta fase, ocorre reconhecimento pelo sistema celular imunológico do HBV, com inflamação hepática na tentativa de eliminá-lo. Enquanto se apresentarem nesta fase, 15% dos pacientes, por ano, conseguem imunoeliminação e soroconversão a anti-HBe. As transaminases estão aumentadas, mas há diminuição da carga viral de hepatite B em relação à fase anterior, e pode haver agressão, até mesmo fulminante.

Fase não replicativa (após 40 anos de evolução)

Nesta fase, a carga viral de HBV é negativa e todos os pacientes se soroconvertem para anti-HBe. Quanto mais tempo o paciente com hepatite crônica demora a chegar até esta fase, maior o risco de cirrose e hepatocarcinoma.

Um portador crônico inativo pode voltar a apresentar hepatite crônica. Para isso, o vírus desenvolve uma mutação que lhe capacita replicar-se, mesmo na presença de anti-HBe – denominada mutação pré-core, por localizar-se na região que antecede a região codificadora do antígeno do core no genoma viral. O anti-HBe persiste positivo, porém o HBV-DNA volta a ser detectável, e, a seguir, elevam-se novamente as transaminases.

D - Diagnóstico

Marcadores de infecção por HBV						
Perfis	HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Hepatite B aguda	+	+	+/-	+	-	-
Cura	-	-	+	-	+/-	+
Hepatite B crônica	+	-	+	+	-	-
Portador inativo	+	-	+	-	+	-
Vacinação	-	-	-	-	-	+

E - Tratamento

Tratamento de hepatite B

- Fase aguda: tratamento de suporte e hidratação na maioria dos pacientes;
- A pacientes com risco de insuficiência hepática grave (1%) está indicado o tratamento com tenofovir, mesmo sem indicação de transplante;
- Fase crônica: podem ser utilizados antivirais (lamivudina, entecavir e tenofovir) ou interferona, de acordo com o perfil do paciente. Atualmente, a predileção é feita para tenofovir ou entecavir, dependendo da condição do paciente. A interferona é utilizada apenas nos casos em que houver replicação (HBeAg reagente) e chance de negativação. Existem, ainda, indicações específicas de tratamento (Figura 3).

Critérios de indicação de terapia em indivíduos nunca tratados, com HBeAg reagente, não cirróticos

- Pacientes que apresentem transaminases alteradas, independentemente de outros critérios;
 - Pacientes com biópsias que apresentem atividade inflamatória e fibrose $\geq A2$ e/ou $\geq F2^*$, independentemente das transaminases.
- * Segundo a classificação de METAVIR.

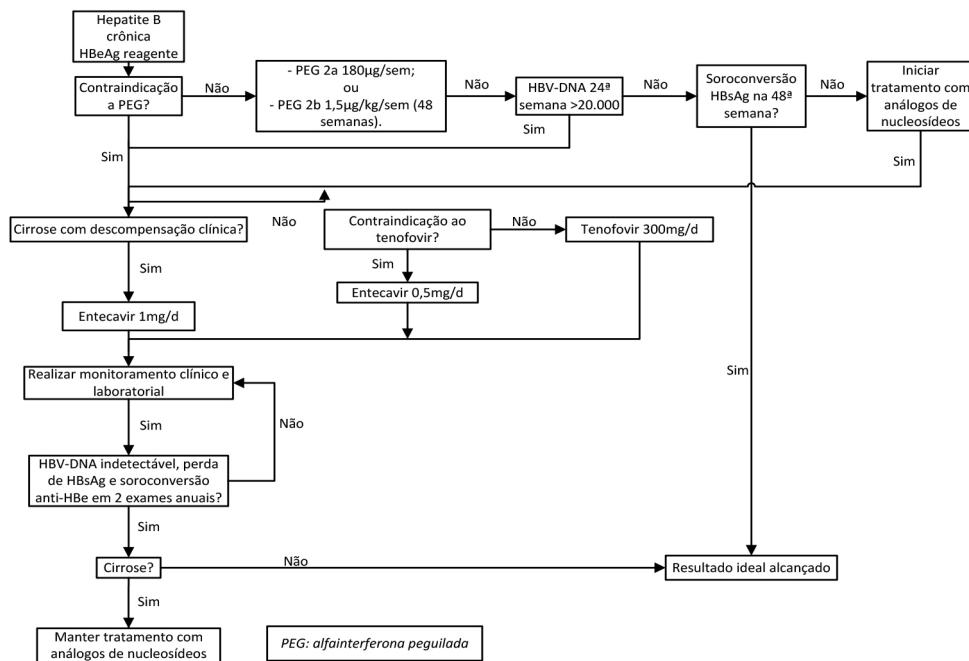


Figura 3 - Indivíduos nunca tratados, com HBeAg reagente, não cirróticos

Fonte: Ministério da Saúde.

Critérios de indicação de terapia em indivíduos nunca tratados, com HBeAg não reagente, não cirróticos

Transaminases normais

HBV-DNA $\geq 10^4$ cópias/mL ou ≤ 2.000 UI/mL, independentemente da biópsia hepática

Transaminases alteradas

HBV-DNA $\geq 10^3$ (ou ≥ 200 UI/mL e $< 10^4$ cópias/mL ou < 2.000 UI/mL) e biópsia demonstrando atividade inflamatória e/ou fibrose $\geq A2$ e/ou $\geq F2$; ou HBV-DNA $\geq 10^4$ cópias/mL, independentemente da biópsia hepática

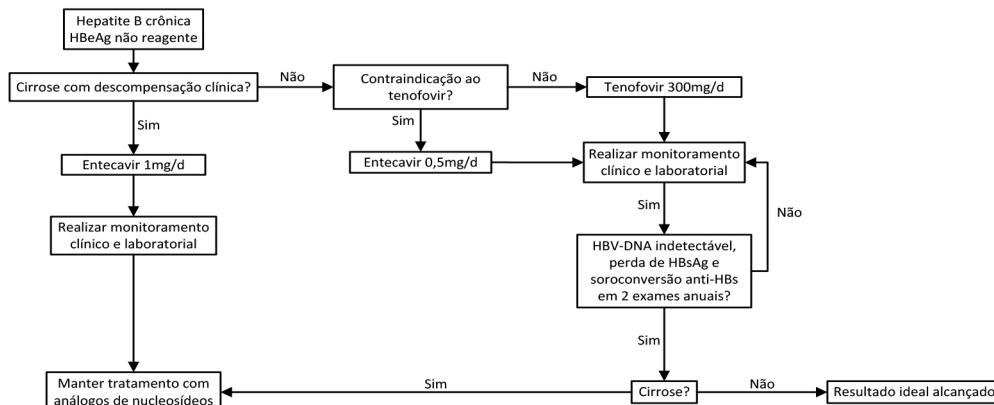


Figura 4 - Indivíduos nunca tratados, com HBeAg não reagente, não cirróticos

A Tabela a seguir apresenta algumas diferenças do uso de interferona com relação aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (lamivudina, tenofovir, adefovir e entecavir):

Interferona	Inibidores análogos de nucleosídeos
Tempo de tratamento predefinido (6 meses em média)	Uso pelo resto da vida na maioria das vezes
Não cirróticos	Possível uso em cirróticos
Pacientes abaixo de 40 anos com melhor resposta	Qualquer idade

Critérios de indicação de terapia em indivíduos nunca tratados, cirróticos, com HBeAg reagente ou não reagente, não cirróticos	
I	Pacientes HBeAg reagentes têm indicação de tratamento, independentemente das transaminases, HBV-DNA ou classificação de Child-Pugh.
II	Pacientes com cirrose Child-Pugh B e C têm indicação de tratamento, independentemente da condição do HBeAg, da carga viral e das transaminases.
III	Pacientes HBeAg não reagentes, com cirrose Child-Pugh A, têm indicação de tratamento quando as transaminases estiverem alteradas e/ou HBV-DNA $\geq 10^3$ cópias/mL (200UI/mL).

Recomendações em pacientes cirróticos (gerais)	
- Restrição de sódio e prescrever diuréticos para manejo da ascite;	
- Dieta rica em aminoácidos ramificados e com restrição de aminoácidos aromáticos, além de Lactulona® para estímulo do trânsito intestinal e evitar encefalopatia hepática;	
- Propranolol e escleroterapia endoscópica, para profilaxia de hemorragia digestiva alta por varizes de esôfago;	
- Monitorização para peritonite bacteriana espontânea e profilaxia antibiótica em casos selecionados;	
- Monitorização com exames de imagem e alfafetoproteína para carcinoma hepatocelular.	

Critérios de inclusão em lista de transplante hepático para cirróticos	
- Cirrose hepática Child-Pugh A, desde que tenham apresentado 1 das seguintes complicações:	
· Hemorragia digestiva alta, secundária a hipertensão portal, em 2 ou mais episódios que tenham requerido transfusão de sangue;	
· Síndrome hepatopulmonar com manifestações clínicas;	
· Encefalopatia portossistêmica.	
- Cirrose hepática Child-Pugh B ou C, independentemente de complicações;	
- Carcinoma hepatocelular restrito ao fígado, com nódulo único de até 5cm, ou com até 3 nódulos de 3cm cada. O estadiamento por mapeamento ósseo e tomografia de tórax é obrigatório;	
- Forte suspeita de doença maligna, sem massa tumoral identificada, com alfafetoproteína acima de 250ng/mL, ou acima de 100ng/mL com aumento progressivo em 3 dosagens séricas consecutivas.	

Classificação de Child-Pugh			
Indicadores	Pontos		
	1	2	3
Albumina	>3,5g%	3 a 3,5g%	<3g%
Bilirrubina	<2mg%	2 a 3mg%	>3mg%
Ascite	Ausente	Discreta	Tensa
Grau de encefalopatia	Não	Leve	Grave
Tempo de protrombina	>75%	50 a 74%	<50%
Classe		Total de pontos	
A		5 a 6	
B		7 a 9	
C		10 a 15	

F - Prevenção

Vacina de antígeno S recombinante, que estimula a produção isolada de anti-HBs, capaz de produzir imunidade protetora e duradoura. Sua eficácia está acima de 95% após 3 doses.

Tal vacina faz parte do calendário básico de vacinação brasileiro, com 3 doses, a primeira feita ainda na maternidade e as demais com 1 e 6 meses de idade. Em indivíduos com infecção pelo HIV, a quantidade é de 4 doses, com dose dobrada.

Está disponível gratuitamente na rede pública até os 19 anos e em qualquer faixa etária para indicações específicas, como comunicantes domiciliares de portadores do HBV; portadores de hepatite C e outras hepatopatias crônicas; portadores de neoplasias e transplantados de órgão sólido ou medula óssea; politransfundidos (hemofilia, hemoglobinopatias) e usuários de hemodiálise; portadores de HIV (sintomáticos e assintomáticos); expostos a risco ocupacional e acidente com material biológico, entre outras.

A imunização do recém-nascido de mãe positiva para HBsAg, precocemente após o parto, tem impacto na transmissão vertical e confere proteção em, praticamente, 100% dos casos quando administrada nas primeiras 12 a 24 horas de vida.

3. Hepatite C

Vírus RNA da família *Flaviviridae*, envelopado, com tropismo por hepatócitos.

Genoma constituído por uma fita única de RNA de, aproximadamente, 9.600 bases de nucleotídeos de comprimento.

O vírus da hepatite C (HCV) divide-se em 6 genótipos (intensa variação genética). Os genótipos podem ser subdivididos em quasiespécies (genótipo 1a, genótipo 1b etc.).

A - Patogênese

- A aquisição do vírus é parenteral;
- Praticamente inexiste hepatite fulminante;
- O diagnóstico é estabelecido na fase crônica na maioria das vezes;
- A imunidade humoral contra o HCV é detectável no soro entre 7 e 31 semanas após a infecção;
- Os anticorpos produzidos são direcionados ao envelope do vírus;
- Não há capacidade de a imunidade humoral específica desenvolver anticorpos neutralizantes contra todas as quasiespécies da população viral do indivíduo infectado, favorecendo a cronificação da infecção;
- A expansão da fibrose hepática, sobretudo nos espaços-porta, determina a morbidade da doença, e ocorre hipertensão portal.

B - Epidemiologia

- A prevalência global de HCV de acordo com a OMS é de 3%, o que representa mais de 170 milhões de pessoas infectadas. Em países em desenvolvimento, pode chegar a 10%;
- A maioria das infecções agudas é assintomática, e acima de 70% evoluem para cronicidade;
- Os fatores que aumentam a cronicidade do HCV são: grande quantidade de partículas virais no inóculo da transmissão, genótipo viral 1, coinfeção com HBV, modo de transmissão transfusional ou vertical, extremos de idade e estado de saúde debilitado no momento da aquisição do vírus;
- A transmissão no Brasil limita-se a usuários de drogas intravenosas e exposição percutânea;
- A transmissão sexual corresponde a menos de 3% em parceiros estáveis;
- A transmissão vertical acontece em 2 a 4% das mães HIV negativo e pode chegar a 17% nas coinfetadas;
- Dos pacientes cronicamente infectados, cerca de 20% evoluem para cirrose hepática, em média após 20 a 30 anos de infecção;
- Dos que evoluem para cirrose, 1 a 4% ao ano recebem diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

C - Diagnóstico

A sorologia identifica apenas os anticorpos totais contra o vírus e não distingue IgM de IgG.

Todos os indivíduos com sorologia positiva para HCV devem ser submetidos a PCR para hepatite C.



PCR qualitativo	<ul style="list-style-type: none"> - Detecção viral apenas, sem quantificação; - Menor limite de detecção; - Não existe mais na rede pública.
PCR quantitativo	<ul style="list-style-type: none"> - Quantificação de 20 cópias até 10 milhões; - Exame atualmente utilizado para confirmar HCV em pacientes com anti-HCV positivo; - Avalia resposta de tratamento.

- A biópsia hepática é recomendada para todos os portadores crônicos de HCV, para determinação da magnitude da atividade necroinflamatória no tecido hepático, e importa na indicação de tratamento;
- Outros métodos que avaliam o dano hepático têm se tornado mais frequentes. É o caso da elastografia (FibroScan®), método não invasivo que consegue ter a mesma acurácia da biópsia;
- Caso não haja grande alteração periportal ou de fibrose, a biópsia deve ser repetida em 3 a 5 anos;
- A genotipagem é importante para determinar a característica do vírus, o tempo de tratamento e a resposta ao tratamento;
- No Brasil, o genótipo mais comum é o 1, que é também o mais prevalente no mundo;
- O tratamento mudou completamente. O genótipo 1, que antes era o de pior resposta ao tratamento, atualmente é o que tem melhor resposta. O genótipo 3 passou a ter as piores respostas com o tratamento atual.

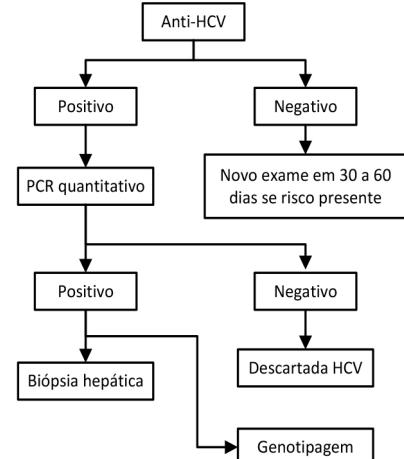


Figura 5 - Conduta diante de anti-HCV positivo e negativo

D - Tratamento

O tratamento da hepatite C mudou completamente, aumentando as taxas de cura (resposta virológica sustentada de 40 para até 100%, dependendo do genótipo).

As novas medicações agem em outros sítios da replicação do HCV: o sofosbuvir, o daclatasvir e o simeprevir. O sofosbuvir é um análogo nucleotídeo inibidor da polimerase do HCV; o daclatasvir é um inibidor de NS5A; e o simeprevir é um inibidor de protease de 2ª geração. Agem diretamente no ciclo de reprodução do HCV, impedindo a sua replicação em locais diferentes. As novas opções apresentam outras vantagens, como facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos, menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento e melhores resultados do que as modalidades de tratamento anteriormente indicadas. Os novos medicamentos também permitem que o tratamento de pacientes coinfetados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de monoinfectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e na expectativa de vida.

Segue a posologia:

- **Alfa interferona peguilada 2a (40KDa):** 180µg/sem, SC;
- **Alfa interferona peguilada 2b (12KDa):** 1,5µg/kg/sem, SC;
- **Ribavirina (RBV – comprimidos de 250mg):** 11mg/kg/d VO ou 1g (<75kg) e 1,2g (>75kg);
- **Sofosbuvir (comprimidos de 400mg):** 400mg/d VO;
- **Daclatasvir (comprimidos de 60mg):** 60mg/d VO;
- **Simeprevir (comprimidos de 150mg):** 150mg/d VO.

Terapia guiada pela resposta:

- Pacientes em uso de alfa interferona peguilada/RBV/daclatasvir devem ser tratados de acordo com a resposta virológica:
 - HCV-RNA indetectável (<25UI/mL) na 4ª e 10ª semanas: interromper daclatasvir na 12ª semana e manter alfa interferona peguilada/RBV até a 24ª semana;
 - HCV-RNA detectável na 4ª semana e indetectável (<25UI/mL) na 10ª semana: manter os 3 medicamentos até a 24ª semana.

A seguir, os locais onde esses medicamentos agem:

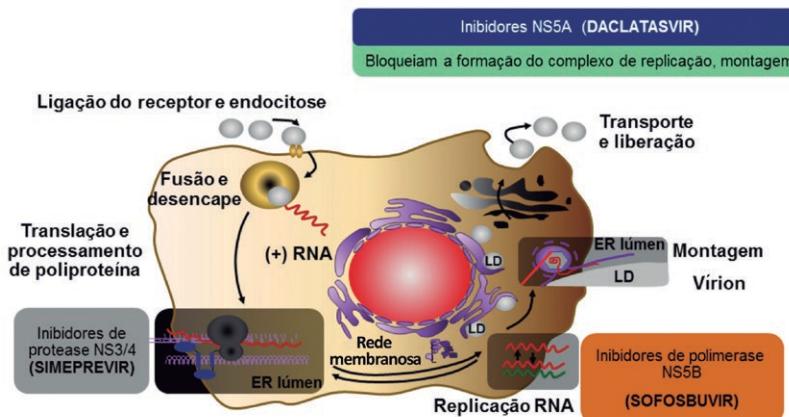


Figura 6 - Ciclo do vírus da hepatite C e alvos dos agentes antivirais diretos

O mecanismo de ação dos novos medicamentos para tratamento da hepatite C é muito semelhante ao que já ocorreu com o coquetel do HIV: medicamentos que agem em locais diferentes bloqueando a replicação viral.

Os tratamentos para hepatite C são, na maioria das vezes, de 12 semanas. Em alguns casos, chegam a 24 semanas. Os efeitos colaterais das novas drogas se restringem a náuseas ocasionais e vômitos. A anemia, que era um dos principais efeitos colaterais dos tratamentos anteriores, não é tão comum neste tipo de tratamento.

Os tratamentos são indicados a seguir, por genótipo:

		Regimes terapêuticos	Tempo
Genótipo 1	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + simeprevir	12 semanas
	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
	Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com boceprevir/telaprevir ou coinfeção HIV/HCV	Sofosbuvir + daclatasvir	24 semanas
Genótipo 2	Único	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
	PR autorizado	Sofosbuvir + PR	12 semanas
Genótipo 3	PR contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
	PR: interferona peguilada + ribavirina. Observe que, se for utilizado sofosbuvir + daclatasvir, não se deve utilizar essa associação. A ribavirina pode ser usada na associação de sofosbuvir + daclatasvir se o paciente for cirrótico, diabético ou obeso.		

Contraindicações ao uso de interferona peguilada

- Consumo atual de álcool ou drogas;
- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;
- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante que não de fígado;
- Doença autoimune;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia.

Exames a serem solicitados a paciente em acompanhamento de hepatite C

Anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HIV	Para determinar a imunização e coinfeções
Beta-HCG	A cada 6 meses (mulheres em idade reprodutiva)
Endoscopia digestiva alta	A cada 6 a 12 meses, conforme o diagnóstico de cirrose



Exames a serem solicitados a paciente em acompanhamento de hepatite C	
Biópsia hepática	A cada 3 a 5 anos
Elastografia hepática	Individualização
Hemograma, coagulograma, sódio/potássio/ureia/creatinina, clearance de creatinina, AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase), fosfatase alcalina/gamaglutamiltransferase/bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, proteína total/albumina, urina tipo I	A cada 3 a 6 meses
TSH/T4L (são alterados em pacientes que estão em uso de interferona peguilada)	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	Na confirmação do diagnóstico, antes, durante e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides), ferritina/ferro sérico/saturação de transferrina (se alterados podem levar a esteatose hepática, piorando a lesão hepática)	A cada 12 meses

4. Hepatite E

- A transmissão é fecal-oral, que favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento;
- A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, especialmente em gestantes;
- A hepatite E deve ser pensada sempre que há condições muito ruins de higiene associadas a quadros de gravidade hepática e diarreia.

79

Leptospirose

1. Epidemiologia

Agente etiológico	Bactéria espiroqueta (<i>Leptospira interrogans</i>), principalmente serovar <i>icterohaemorrhagiae</i> e <i>Copenhageni</i>
Zoonose	Transmissão relacionada ao contato com a urina contaminada de ratos
Incidência	Incidência aumentada nas épocas de enchentes, em virtude da água contaminada com urina de ratos; média de 13.000 casos notificados por ano, sendo 3.500 confirmados e letalidade média de 10,8%
Reservatório	<i>Rattus norvegicus</i> ("rato de esgoto") como o principal reservatório
Indivíduos acometidos	Indivíduos mais acometidos – adultos jovens e crianças; possibilidade de caráter ocupacional (pedreiros, trabalhadores em redes de esgoto e em coleta de lixo etc.)

2. Fisiopatologia

Características	A bactéria penetra por lesões de descontinuidade na pele, ou também por pele e mucosas íntegras, se o tempo de exposição é prolongado.
Transmissão	- Pode ocorrer de 2 formas: · Direta: contato direto com urina de ratos (menos comum); · Indireta: solo e água contaminados com urina de rato; responsável pelas epidemias.
Período de incubação	É de 1 a 30 dias; em geral, entre 5 e 14 dias.
Período de transmissibilidade	Não há transmissão inter-humana. O rato infectado pode eliminar <i>Leptospira</i> na urina durante toda a sua vida.

Tipos	Existem lesão endotelial (capilarite) e consumo de plaquetas: diátese hemorrágica.
Fígado	Há colestase por lesão de hepatócitos e de canalículos biliares.
Miosite aguda	É um achado característico de exame histopatológico – degeneração cérea de Zenker.
Rins	Nefrite tubulointersticial acomete predominantemente o túbulo proximal.

3. Apresentação clínica

A - Forma mais comum

A maior parte dos pacientes não sabe nem que teve leptospirose, pois passa assintomática. Este número pode chegar a 70% das infecções. Se houver sintomas, pode ser, no máximo, da forma anictérica leve.

B - Forma anictérica

Ou forma leve. Evolução benigna, com manifestações brandas, como febre, cefaleia e mialgia.

C - Formas ictericas ou forma grave

- Febre alta, calafrios, cefaleia intensa, dores musculares (grandes massas musculares) e prostração;
- Hepatomegalia e icterícia;
- Sintomas respiratórios e fenômenos hemorrágicos (mais raramente).

D - Síndrome de Weil

- Doença icterica grave com disfunção renal, fenômenos hemorrágicos, alterações hemodinâmicas, cardíacas, pulmonares e de consciência – vasculite sistêmica, icterícia, insuficiência renal e hemorragia, mais comumente hemorragia pulmonar;
- Icterícia “rubínica” (“mistura” do quadro de icterícia com a vasculite, com aspecto alaranjado), com surgimento de 3 a 7 dias após os primeiros sintomas;
- Injúria renal aguda – maioria dos casos é não oligúrica e hipocalêmica;
- Hemorragia alveolar;
- Sangramentos gastrintestinais;
- Acometimento neurológico.

Principais características da síndrome de Weil:

Sinais	Importância
- Icterícia (rubínica), com altos níveis de bilirrubinas; - Fenômenos hemorrágicos; - Injúria renal aguda.	As principais características que definem uma síndrome ictero-hemorrágica grave (Weil)
Febre nas 3 fases da doença	Frequente
Capilarite pulmonar com sangramento	Frequente
Miocardite	Raro

4. Diagnóstico

Baseia-se em dados epidemiológicos (contato com lixo, enchentes, roedores), clínicos e laboratoriais (Tabela a seguir).

Exames inespecíficos
- Hemograma: leucocitose baixa, neutrofilia e agranulocitose, plaquetopenia (nas formas graves);
- TGO e TGP: leve aumento (mais elevados na febre amarela);
- Enzimas canaliculares (FA, gama-GT) aumentadas pela colestase; hiperbilirubinemia à custa de bilirrubina direta;
- Ureia e creatinina: elevadas mesmo na ausência de sintomas. Hipocalémia, diferente de outras causas de injúria renal aguda;
- Urina l: proteinúria;
- CPK: muito aumentada pela miosite.



Exames diagnósticos
- Demonstração do agente: microscopia de campo escuro;
- Cultura: em meio de Fletcher;
- Sorologia: microaglutinação (MAT), 2 amostras num intervalo de 10 a 15 dias, e aumento nos títulos de anticorpos de pelo menos 4 vezes; ou uma amostra com títulos acima de 1/800 em área endêmica, ou soroconversão negativo-positivo em 2 amostras pareadas;
- Sorologia ELISA IgM gênero-específica: detecta anticorpos logo na 1ª fase da doença;
- Sorologia negativa antes do 7º dia da doença não descarta leptospirose;
- Colher sempre no 1º atendimento (não esperar para colher apenas após o 7º dia).

Exames	Momentos corretos para solicitar
Cultura para leptospirose	- Primeiros 7 dias da doença se pedida em sangue ou liquor; - Após o 8º dia se for de urina; - Baixa sensibilidade (50%).
- Sorologia para leptospirose; - ELISA IgM; - Microaglutinação.	Possíveis a partir da 2ª semana (8º dia)

5. Diagnóstico diferencial

Fase inicial	Dengue, malária, febre tifoide, sepse e <i>influenza</i>
Fase de localização	Meningites por vírus, hepatites, icterícias graves (hepatites graves, febre amarela, malária grave)

6. Tratamento

Antibiótico de 1ª escolha
- Fase precoce: · Adultos: * Amoxicilina: 500mg, VO, 8/8h, por 5 a 7 dias; ou * Doxiciclina 100mg, VO, 12/12h, por 5 a 7 dias. · Crianças: * Amoxicilina: 50mg/kg/d, VO, divididos, 8/8h, por 5 a 7 dias.
- Fase tardia: · Adultos: * Penicilina G cristalina: 1.5.000.000UI, IV, de 6/6h; ou * Ampicilina: 1g, IV, 6/6h; ou * Ceftriaxona: 1 a 2g, IV, 24/24h; ou * Cefotaxima: 1g, IV, 6/6h; * Alternativa: azitromicina 500mg, IV, 24/24h. · Crianças: * Penicilina cristalina: 50 a 100.000U/kg/d, IV, em 4 ou 6 doses; ou * Ampicilina: 50 a 100mg/kg/d, IV, dividido em 4 doses; ou * Ceftriaxona: 80 a 100mg/kg/d, em 1 ou 2 doses; ou * Cefotaxima: 50 a 100mg/kg/d, em 2 a 4 doses; * Alternativa: azitromicina 10mg/kg/d, IV. - Duração do tratamento com antibióticos intravenosos: pelo menos 7 dias.
- Esquemas alternativos: · Doxiciclina 100mg, 12/12h, por 7 dias; · Tetraciclina 500mg, 6/6h, por 7 a 10 dias.

Tratamento de suporte

Assistência ventilatória, hidratação adequada e diálise precoce

Medidas profiláticas

- Saneamento básico (escoamento de águas);
- Proteção individual (botas, luvas, óculos);
- Quimioprofilaxia para pessoas expostas a ambiente contaminado: penicilina G benzatina 2.400.000UI, dose única, ou ampicilina são discutíveis hoje em dia como medidas profiláticas, mas foram muito usadas no passado. Doxiciclina 100mg, em dose única, é a droga preconizada atualmente.

80

Malária

1. Epidemiologia

Doença endêmica na Amazônia e no Centro-Oeste do Brasil – principais regiões: PA, AM, RO e MT

Agente etiológico	<i>Plasmodium</i> (<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i>)
Vetor	Fêmeas de mosquitos <i>Anopheles</i>
Formas mais graves	<i>P. falciparum</i> , com 30% de mortalidade quando não tratada
Antecedente epidemiológico	Paciente presente em uma área endêmica há até 1 ou 2 meses
Período de incubação	<ul style="list-style-type: none"> - 8 a 25 dias para o <i>P. falciparum</i>; - 8 a 27 dias para o <i>P. vivax</i>; - 15 a 30 dias para o <i>P. malariae</i>; - 9 a 17 dias para o <i>P. ovale</i>.

2. Fisiopatologia

A - Espécies de plasmódios

Do ponto de vista médico, apenas 4 plasmódios são importantes:

- ***Plasmodium falciparum***: causador da “febre terçã maligna”;
- ***Plasmodium vivax***: causador da “febre terçã benigna”;
- ***Plasmodium malariae***: em extinção no Brasil (alguns casos no norte da América do Sul – Guianas e Suriname);
- ***Plasmodium ovale***: só existe na África.

As principais diferenças entre os 4 *Plasmodia* são:

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Prevalência no Brasil	80% dos casos	Raro (1%)	19%	--
Período de incubação	8 a 27 dias	15 a 30 dias	8 a 25 dias	9 a 17 dias
Presença de hipnozoítos	Sim	Não	Não	Sim
Duração do ciclo eritrocitário	48 horas	72 horas	48 horas	48 horas
Número de merozoítos por esquizonte tecidual	10.000	2.000	40.000	15.000
Parasite-mias (mm³)	Média	20.000	6.000	50.000 a 500.000
	Máxima	50.000	20.000	2.500.000
	Duração máxima da infecção não tratada	Até 4 anos	Até 50 anos	Até 2 anos
	Hepatoesplenomegalia	Rara	Comum	Rara
	Ciclo da febre	48 horas	72 horas	48 horas
	Nome da febre	Terçã benigna	Quartã	Terçã maligna

B - Fases evolutivas dos plasmódios

Há 2 fases, a sexuada e a assexuada. Na malária, o ciclo sexuado acontece no mosquito (hospedeiro definitivo), e o assexuado, no homem (hospedeiro intermediário).

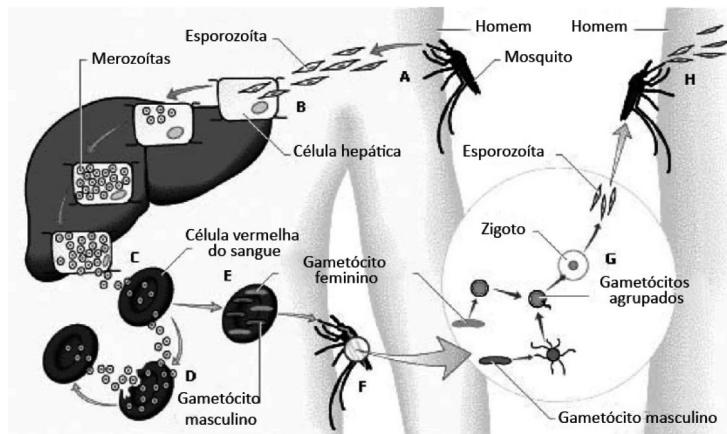


Figura 1 - Ciclo da malária

A	O mosquito injeta esporozoitos no hospedeiro.
B	Estes chegam ao fígado, passam por maturação e liberam merozoitos na circulação.
C	Os merozoitos invadem as hemácias – o <i>P. falciparum</i> invade todas as hemácias, enquanto o <i>P. vivax</i> invade apenas as hemácias jovens (reticulócitos).
D	Após o amadurecimento, transformam-se em esquizontes, que causam hemólise ao romperem as hemácias e liberam novos merozoitos que infectarão outras hemácias.
E	O esquizonte sanguíneo também origina gametóцитos.
F	Estes são sugados pelo mosquito, que se reinfecta e pode infectar outras pessoas.
G	Os gametóцитos, já no mosquito, transformam-se em gametas masculinos e femininos, que se fundem para formar um zigoto. Este sofre divisões meióticas, formando o oocisto, que origina vários esporozoitos.
H	O mosquito injeta esporozoitos no hospedeiro, fechando o ciclo.

C - Malária por *P. vivax*

O esquizonte tecidual também origina hipnozoítos (formas latentes que permanecem no fígado). Desta maneira, se os hipnozoítos não forem destruídos meses após a doença inicial, essas formas sairão da latência e iniciarão novos ciclos eritrocíticos (recrudescência da malária). Na malária por *P. falciparum*, não há formas latentes teciduais, porém pode haver parasitas viáveis em hemácias sequestradas na circulação capilar periférica, que são responsáveis pelas recrudescências caso não seja usado um antimalárico de ação lenta.

Existe risco de recrudescência se não há tratamento dos hipnozoítos.

D - Formas graves da malária

Dependem da participação do sistema imune. Quanto maior o nível de fator de necrose tumoral do paciente, pior o prognóstico.

3. Apresentação clínica

Pródromo	Dura 3 dias, com mal-estar, apatia, sonolência alternada com agitação ou inquietação, anorexia, cefaleia, náusea e vômitos.
Febre	A febre inicia-se quando as hemácias se rompem. No início, a febre é irregular (1 a 2 episódios por dia); depois de 1 semana, fica mais regular.
Paroxismo febril	São 72 horas para o <i>P. falciparum</i> e o <i>P. malariae</i> e 48 horas para os demais.
Apresentação	Apresentação é clássica, porém nem sempre presente, sobretudo em habitantes de áreas endêmicas que apresentam imunidade parcial em virtude de episódios pregressos de malária.
Tríade maláratica	A tríade maláratica típica é febre + calafrio + cefaleia. Observação: acesso palúdico – tremores e sensação de frio intenso.

Hepatomegalia e esplenomegalia	Hepatomegalia é frequente logo na 1ª semana e esplenomegalia um pouco mais tarde – decorre da hiperplasia e da hipertrofia do sistema reticuloendotelial e é mais comum na malária <i>malariae</i> .
Anemia por hemólise	<ul style="list-style-type: none"> - Observam-se 2 tipos de hemólise: <ul style="list-style-type: none"> · Hemólise das hemácias parasitadas (destruídas no baço ou dentro dos capilares); · Hemólise das hemácias não parasitadas (destruídas pelo sistema imune, por apresentarem抗ígenos de plasmódios adsorvidos à sua membrana). - A hemólise causada pelo <i>P. vivax</i> em recém-nascidos e crianças é mais grave do que em adultos, por apresentarem maior número de reticulócitos do que os adultos.
Hipotensão	Há perda de volume por meio de sudorese intensa e diarreia.
Cefaleia	É muito frequente, acompanhando o acesso palúdico, enquanto astenia é frequente após o fim deste.
Icterícia	<ul style="list-style-type: none"> - 2 formas: <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes tratados com quinino: hemólise maciça que leva a icterícia com predomínio de bilirrubina indireta e hemoglobinúria; · Icterícia de origem hepática: capilares sanguíneos hepáticos comprometidos; mais comum na malária falcípara.
Complicações por obstrução do leito capilar	<ul style="list-style-type: none"> - Complicações da malária por obstrução do leito capilar (2 mecanismos), que resultam em seqüestro periférico de hemácias parasitadas: <ul style="list-style-type: none"> · O parasita produz抗ígenos que se expressam na superfície da hemácia (<i>knobs</i>) e a torna muito aderente ao endotélio vascular e às outras hemácias; · A hemácia infectada fica deformada e rígida, assumindo formas bizarras.
Principais complicações	<ul style="list-style-type: none"> - Injúria renal aguda por necrose tubular aguda (malária por <i>falciparum</i>); síndrome da angústia respiratória aguda; coagulação intravascular disseminada; - Malária cerebral: coma ou rebaixamento do nível de consciência (por edema cerebral). É contraindicado o uso de corticoides; - Sequelas: injúria renal aguda dialítica; ruptura traumática do baço; anemia grave com insuficiência cardíaca congestiva.

Manifestações clínicas e laboratoriais da malária grave e complicada, causada pela infecção por *P. falciparum*

Sintomas e sinais

- Prostraçao;
- Alteração da consciência;
- Dispneia ou hiperventilação;
- Convulsões;
- Hipotensão arterial ou choque;
- Edema pulmonar ao raio x de tórax;
- Hemorragias;
- Icterícia;
- Hemoglobinúria;
- Hiperpirexia (>41°C);
- Oligúria.

Alterações laboratoriais

- Anemia grave;
- Hipoglicemias;
- Acidose metabólica;
- Insuficiência renal;
- Hiperparasitemia.

4. Diagnóstico

Testes específicos

Gota espessa	Visualização direta do parasita no sangue, por meio de exame a fresco com a adição de corante de azul de metileno e Giemsa, com necessidade apenas de treinamento de profissional para identificação dos parasitas. Essa identificação, inclusive, define o tipo de <i>Plasmodium</i> causador, pois observa em qual fase o parasita está e define as principais diferenças entre eles.
---------------------	---

Testes específicos	
Teste de QBC	Trata-se de ultracentrifugação em tubo capilar envolvido em corante laranja de acridina, que cora o parasita e o torna visível em luz de fluorescência, com sensibilidade ainda maior do que os demais testes.
Pesquisa do parasita em creme leucocitário	É feita pela centrifugação de amostra de sangue total, o que aumenta a sensibilidade da pesquisa.
Imunofluorescência indireta, ELISA e PCR	Pelo custo mais alto e pela demora, são testes pouco usados.

Achados laboratoriais inespecíficos	
- Hemograma: anemia normo-normo, leucopenia, linfocitose e monocitose, plaquetopenia;	
- Transaminases: pouco alteradas; bilirrubina indireta aumentada pela hemólise;	
- Outros marcadores de hemólise: haptoglobina, DHL;	
- Ureia e creatinina estão habitualmente normais;	
- Hipoglicemias e acidose láctica acontecem nas formas hiperparasitêmicas;	
- Líquor: hipoglicorraquia pode ocorrer na malária cerebral.	

5. Diagnóstico diferencial

Hepatomegalia com icterícia e colúria podem levar a confusão com hepatite, mas as transaminases são normais ou pouco alteradas na malária, e os métodos de pesquisa direta do parasita são muito sensíveis.

6. Tratamento

A - *P. vivax/P. ovale*

Deve ser considerada a presença de esquistozontes teciduais latentes no fígado, para evitar recrudescências.

- **Esquizonticida sanguíneo/gametocitocida:**
 - **Cloroquina:** comprimidos contendo 250mg de sal, o equivalente a 150mg de base, são os mais usados pelo Ministério da Saúde.
 - * **Dosagem:** tanto crianças quanto adultos devem receber uma dose total de 25mg de base/kg, administrada no transcorrer de 3 dias. Um regime farmacocineticamente adequado e prático consiste em administrar 10mg de base/kg no 1º dia, seguido de 7,5mg de base/kg no 2º e no 3º dia.
- **Esquizonticida tecidual:**
 - **Primaquina:** comprimidos contendo 5 e 15mg de base como difosfato, equivalendo a 8,8mg e 26,4mg do sal, respectivamente.
 - * **Dosagem:** para a infecção por *P. vivax*, a primaquina deve ser administrada juntamente com um esquitonticida sanguíneo ativo, tal como a cloroquina, a partir do 1º dia de tratamento, na dose de 0,5mg de base/kg de peso, diariamente, durante 7 dias.

B - *P. falciparum/P. malariae*

Deve ser usado um antimalárico de ação lenta para a inativação dos parasitas em hemácias sequestradas na microcirculação.

- Esquitonticidas sanguíneos: quinina ou mefloquina (queda rápida da parasitemia);
- Esquitonticidas sanguíneos de ação lenta: doxiciclina (ação na microcirculação);
- Gametocitocida: primaquina em dose única (interrupção da cadeia epidemiológica);
- Atualmente, pelo início de resistência à mefloquina e a liberação de novas drogas, o novo esquema do Ministério da Saúde é:

- Tratamento para infecções por *Plasmodium falciparum*:

- **Esquema com arteméter + lumefantrina (Coartem®)**: apresentação em comprimidos com combinação fixa com arteméter 20mg e lumefantrina 120mg. Cada tratamento com Coartem® vem em uma cartela individual, para 1 pessoa. O Coartem® vem em 4 tipos de embalagem de acordo com peso ou idade. No 1º dia, a 2ª dose pode ser administrada em intervalo de 8 a 12 horas. Para crianças pequenas, deve-se esmagar o comprimido para facilitar a administração, podendo ingerir o comprimido com água ou leite. Recomenda-se administrar o comprimido com alimentos e não administrar em gestantes durante o 1º trimestre de gravidez, nem a menores de 6 meses (nesses casos, usar o esquema de quinina isolada ou quinina + clindamicina);
- **Esquema com quinina + doxiciclina**: em geral, tanto a apresentação oral quanto a injetável da quinina contém 500mg do sal de quinina, equivalendo a 325mg da base. Esquema de quinina associada: 30mg do sal de quinina/kg/d, durante 3 dias, associados a 3,3mg/kg/d de doxiciclina, 12/12h (exceto para crianças com menos de 8 anos, durante a gravidez e hepatopatas), durante 5 dias, a partir do 1º dia do uso de quinina;
- **Primaquina**: como medicamento gametocitocida em infecções por *P. falciparum* (bloqueador de transmissão) – a dose gametocitocida de primaquina para adultos e crianças é de 0,5 a 0,75mg de base/kg em uma única dose, isto é, 30 a 45mg de base para um adulto. O tratamento pode ser aplicado juntamente com uma droga esquizonticida sanguínea eficaz, porém a primaquina não deve ser empregada enquanto não se estabiliza a condição do paciente. Assim, recomenda-se que seja administrada no 5º dia após início do tratamento. A primaquina é contraindicada durante a gravidez e a crianças menores de 6 meses.

C - *P. falciparum* – malária grave

Devem ser usadas drogas com poder de rápida diminuição da parasitemia, para controle da gravidade da doença.

- **Esquizontícidas sanguíneos derivados da artemisinina**: artesunato ou arteméter (rápida negativação da parasitemia, porém com alta taxa de recrudescência se usados isoladamente), feito intramuscular ou intravenoso pela gravidade do caso;
- **Manutenção**: drogas de ação lenta – clindamicina ou doxiciclina (ação na microcirculação).

Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias

Grupos etários	Drogas e doses							
	Cloroquina (comp.)	1º dia		2º e 3º dias			4º ao 7º dias	
		Adulto	Infantil	Cloroquina (comp.)	Primaquina (comp.)	Adulto	Infantil	Adulto
Menor de 6 meses	1/4	--	--	1/4	--	--	--	--
3 a 6 anos	1	--	2	1	--	--	--	2
7 a 11 anos	2	1	1	1 e 1/2	1	1	1	1
12 a 14 anos	3	1 e 1/2	--	2	1 e 1/2	--	1 e 1/2	--
15 anos ou mais	4	2	--	3	2	--	2	--

* Primaquina: comprimidos para adultos com 150mg da base e para crianças com 5mg da base. A cloroquina e a primaquina deverão ser ingeridas, preferencialmente, às refeições. Não administrar primaquina para gestantes e crianças de até 6 meses. Se surgir icterícia, suspender.

Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com quinina em 3 dias + doxiciclina em 5 dias + primaquina no 6º dia

Grupos etários	Drogas e doses			
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias	6º dia
	Quinina (comp.)*	Doxiciclina (comp.)*	Doxiciclina (comp.)	Primaquina (comp.)
8 a 11 anos	1 e 1/2	1	1	1
12 a 14 anos	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	2
15 anos ou mais	4	2	2	3

* As doses diárias de quinina e doxiciclina devem ser divididas em 2 tomadas, 12/12h. A doxiciclina e a primaquina não devem ser dadas a gestantes.



Esquema alternativo para tratamento das infecções por <i>Plasmodium falciparum</i> com mefloquina em dose diária e primaquina no 2º dia				
Grupos etários	Drogas e doses			
	1º dia		2º dia	
	Mefloquina (comp.)	Primaquina (comp.)	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	*	--	--	--
6 a 11 meses	1/4	--	1	
1 a 2 anos	1/2	1/2	--	--
3 a 4 anos	1	1	--	--
5 a 6 anos	1 e 1/4	1	--	--
7 a 8 anos	1 e 1/2	1 e 1/2	--	--
9 a 10 anos	2	1 e 1/2	--	--
11 a 12 anos	2 e 1/2	1 e 1/2	--	--
13 a 14 anos	3	2	--	--
15 anos ou mais	1	3	--	--

* Calcular 15 a 20mg/kg de peso.

A dose diária de mefloquina pode ser ofertada em 2 tomadas, com intervalo máximo de 12 horas. Não usá-la se tiver usado quinina nas últimas 24 horas. Além disso, não usar mefloquina em gestantes no 1º trimestre nem primaquina em gestantes e menores de 6 meses.

Esquema recomendado para malária grave por <i>P. falciparum</i>	
Drogas	Observações importantes
1ª escolha: derivados da artemisinina. A - Artesunato intravenoso: 2,4mg/kg como dose de ataque e 1,2mg/kg nos momentos 4, 24 a 48 horas. Diluir cada dose em 50mL de solução isotônica (de preferência glicosada a 5 ou 10%) via intravenosa em 1 hora; ou B - Artemeter intramuscular: aplicar 3,2mg/kg de peso em dose única no 1º dia. Após 24 horas, aplicar 1,6mg/kg de peso a cada 24 horas, por 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento.	Completar o tratamento com clindamicina 20mg/kg de peso/d, por 5 dias, dividida em 2 tomadas (12/12h) via oral; ou doxiciclina 3,3mg/kg de peso/d, dividida em 2 tomadas (12/12h), por 5 dias, via oral; ou mefloquina 15 a 20mg/kg de peso, em dose única, via oral. Esses medicamentos devem ser administrados ao final do tratamento com os derivados da artemisinina. A doxiciclina não deve ser administrada a gestantes e menores de 8 anos. A mefloquina não deve ser usada em gestantes do 1º trimestre.
2ª escolha: quinina intravenosa. Infusão de 20 a 30mg do sal de dicloridrato de quinina/kg/d, diluída em solução isotônica, de preferência glicosada, a 5 ou 10% (máximo de 500mL), a cada 8 horas. Importante: essa infusão deve ser administrada lentamente, durante 4 horas.	Quando o paciente estiver em condições de ingestão oral e a parasitemia em declínio, utiliza-se a apresentação oral de sulfato de quinina, na mesma dosagem, a cada 8 horas. Manter o tratamento até 48 horas após a negativação da gota espessa (em geral, 7 dias).
3ª escolha: quinina intravenosa associada a clindamicina intravenosa. Quinina na mesma dosagem da 2ª escolha até 3 dias. Simultaneamente, administrar clindamicina, 20mg/kg de peso, dividida em 2 doses, 12/12h, diluída em solução glicosada a 5 ou 10% (15mL/kg de peso), infundida, gota a gota, em 1 hora, por 7 dias.	É o esquema indicado para gestantes.
<i>Observação:</i> os derivados da artemisinina têm se mostrado muito eficazes e de ação muito rápida na redução e eliminação da parasitemia. Assim, é necessário que estes medicamentos sejam protegidos de seu uso abusivo e indicados fundamentalmente para casos graves e complicados. Em gestantes, o esquema terapêutico específico preferencial é a associação quinina e clindamicina intravenosa, pela sua eficácia e inocuidade para a mãe e para o feto.	

Fatores de risco que indicam necessidade de hospitalização do paciente com malária
- Crianças menores de 1 ano;
- Idosos com mais de 70 anos;
- Todas as gestantes;
- Pacientes imunodeprimidos.

Condições clínicas graves que exigem internação na malária

- Hiperpirexia (temperatura >41°C);
- Convulsão;
- Hiperasitemia (>200.000/mm³);
- Vômitos repetidos;
- Oligúria;
- Dispneia;
- Anemia intensiva;
- Icterícia;
- Hemorragias;
- Hipotensão arterial.

7. Profilaxia

- **Diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes:** interrupção da cadeia de transmissão. Sempre usar gametocitocidas em indivíduos que permanecerão em área endêmica;
- **Lâmina de verificação de cura:** realizada na região extra-amazônica para ajudar na verificação de cura e na de falha ao tratamento proposto;
- **Desta forma, a lâmina de verificação de cura deverá ser realizada:** nos dias 2, 4, 7, 14, 21, 28, 40 e 60 após o início do tratamento;
- **Com malária causada pelo *P. vivax*:** nos dias 2, 4, 7, 14, 21, 28 e 40 após o início do tratamento de pacientes com malária causada pelo *P. falciparum*;
- **Combate ao mosquito (eliminar os focos de proliferação):** pouco viável em áreas silvestres e possível em áreas urbanas. Devem-se usar medidas de proteção individual contra o vetor, como repelentes, mosquiteiros e telas;
- **Quimioprofilaxia:** indicada para viajantes a áreas endêmicas, com previsão de permanência em locais de difícil acesso a diagnóstico e tratamento, por longo período – não indicada no Brasil;
- Não há imunoprofilaxia, apesar de várias vacinas em estudo, com pelo menos 1 vacina na fase 3 de testagem.

81

Febre tifoide

1. Epidemiologia

Agente etiológico	Bactéria <i>Salmonella typhi</i>
Transmissão	A partir das fezes do homem, por meio de água e de alimentos contaminados

2. Fisiopatologia

- O período de incubação é de 1 a 3 semanas (média de 12 dias), sendo definido como o período desde a ingestão da bactéria até o surgimento da febre;
- A *Salmonella* penetra na parede intestinal e prolifera nas placas de Peyer;
- As bactérias multiplicam-se nos nódulos linfáticos mesentéricos e, por meio da circulação linfática, ganham a corrente sanguínea (hemocultura positiva na 1^a semana), podendo instalar-se em outros órgãos (fígado, medula óssea, baço, rins, sistema nervoso central);
- Permanecem nesses locais até que, graças à produção de anticorpos contra抗ígenos O e H (reação de Widal positiva), a fagocitose condiciona a eliminação da bactéria (hemocultura negativa após a 13^a semana);

- Em seguida, a bactéria localiza-se na vesícula biliar (colecitite), onde permanece por longos períodos após a doença (portadores permanentes), com eliminação intermitente de bactérias pelas fezes e pela urina;
- A febre é um achado muito frequente e importante nos casos de febre tifoide. O quadro febril inicia-se quando a bactéria penetra na corrente sanguínea.

3. Apresentação clínica

Pródromo	Febre ascendente e contínua, mialgia, cefaleia, astenia e mal-estar; raramente roséola tífica (exantema de tronco)
Duração	Quadro clínico com duração aproximada de 4 semanas
Achados de exame físico	Hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia
Da 1^a à 3^a semana	Febre estável, alta e mantida; início do estado tífico (queda do nível de consciência) e, no final da 3 ^a semana, diarreia profusa esverdeada ("em sopa de ervilhas")
4^a semana	Período de convalescência, com regressão dos sintomas
Complicações	No fim da 3 ^a semana: enterorragia com ou sem perfuração intestinal (megacôlon tóxico), seguida de peritonite, broncopneumonia por <i>Salmonella</i> , meningoencefalite por <i>Salmonella</i> , artrite séptica e osteomielite (mais frequente na anemia falciforme)

4. Diagnóstico

Exames inespecíficos

- Hemograma: anemia, leucopenia com predomínio de neutrófilos. Na 1^a semana, podem ser observados leucocitose e aumento de Hb/Ht por hemoconcentração;
- Ureia e creatinina: pode ocorrer injúria renal aguda e até necrose tubular aguda;
- Quando há bilirrubinas elevadas: colestase transinfecciosa.

Exames específicos

- Reação de Widal: teste de hemaglutinação que detecta as hemaglutininas de *S. typhi* (detecção de anti-O) – sensibilidade variável, de difícil padronização; não diferencia doença atual de contato pregresso; pouca utilidade diagnóstica atualmente;
- Hemocultura: sensibilidade de 90% na 1^a semana – redução da sensibilidade se usados antibióticos antes da coleta;
- Coprocultura: positiva da 2^a à 5^a semana;
- Urocultura: positiva na 2^a e na 3^a semanas;
- Sorologias: anti-O e anti-H (níveis >1/160);
- Padrão-ouro: mielocultura (positiva durante todo o período da doença) – sensibilidade de 90%, mesmo quando as hemoculturas são negativas e após uso prévio de antibiótico.

5. Diagnóstico diferencial

Faz-se diagnóstico diferencial com leptospirose, dengue e sepse por Gram negativos.

Os sintomas são inespecíficos, especialmente na fase inicial. As principais patologias que entram no diagnóstico diferencial são: febre paratifóide A e B, septicemia de outras etiologias, toxoplasmose, leptospirose septicêmica, esquistossomose aguda ou toxêmica, riquetsioses (tifo), meningites, tuberculose miliar, malária, brucelose, linfomas e outras.

A febre tifoide tem manifestações clínicas semelhantes à de várias outras doenças entéricas, como as infecções por *Salmonella enterica* sorotipo *paratyphi* (sorogrupo A, B, C) e por *Yersinia enterocolitica*, que pode produzir enterite com febre, diarreia, vômito, dor abdominal e adenite mesentérica. Há, também, outras doenças que apresentam febre prolongada e que devem ser consideradas, como pneumonias, tuberculoses (pulmonar, miliar, intestinal, meningoencefalite e peritonite), septicemia por agentes piogênicos, colecistite aguda, peritonite bacteriana, forma toxêmica de esquistossomose mansônica, mononucleose infecciosa, febre reumática, doença de Hodgkin, abscesso hepático, abscesso subfrênico, apendicite aguda, infecção do trato urinário, leptospirose, malária, toxoplasmose, doença de Chagas aguda e endocardite bacteriana.

6. Tratamento

- Suporte e hidratação parenteral;
- Antibióticos: tetraciclina, cloranfenicol, azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacino (adultos), cotrimoxazol (crianças) – não melhoram o quadro clínico, mas reduzem a transmissibilidade; os mais utilizados são: ceftriaxona e ciprofloxacino;

- Em algumas regiões da Ásia, já foram relatados casos de *Salmonella* resistente a quinolonas;
- Portador crônico assintomático (1% dos casos): o portador crônico é aquele que tem coprocultura positiva durante mais de 1 ano; deve ser tratado com ampicilina. Em alguns casos, a única forma de eliminar o estado de portador crônico é a colecistectomia.

7. Princípios de controle

Prevenção ambiental	Compõe-se de saneamento básico, lavagem das mãos, higiene no preparo dos alimentos, desinfecção da água com hipoclorito de sódio a 2,5%.
Quimioprofilaxia	Realizada com imunização ativa. A vacina oral de bactérias vivas atenuadas é eficaz e bem tolerada. Imunidade tem duração limitada. Recomendada para viajantes a áreas com condições inadequadas de saneamento e tratamento de água potável.

82

Ebola

1. Introdução

- A doença ganhou notoriedade após o importante surto de 2014;
- Esse surto começou, efetivamente, em dezembro de 2013 na região da Guiné Equatorial, com disseminação rapidamente para as regiões de Libéria e Serra Leoa;
- Esses 3 países foram responsáveis por mais de 90% dos casos até o fim de 2014. Houve disseminação para países vizinhos, como Mali e Senegal, e a maior preocupação foram os casos na Nigéria, o maior país populacional na África;
- Houve contaminação de missionários e profissionais de saúde que estavam nessas regiões em missões humanitárias, com diversas mortes;
- Pelas viagens desses profissionais, outros países tiveram casos descritos, como Estados Unidos, Espanha e Reino Unido;
- A Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu comunicado com risco de pandemia, pela característica da infecção em 2014 e pela alta mortalidade;
- A epidemia de 2014 e 2015 foi a mais grave conhecida desde que o vírus foi descoberto, em 1976. Houve 29.000 casos registrados, com 11.300 mortes; 99% dos casos ocorrem na Guiné Equatorial, Serra Leoa e Libéria;
- Apenas em 7 de novembro de 2015, a OMS decretou o fim da epidemia de 2014, pois houve mais de 40 dias sem casos novos de ebola em Serra Leoa.

2. Conhecendo o vírus

- Família *Filoviridae*, ordem *Mononegavirales*;
- 5 espécies descritas desse vírus, nomeadas de acordo com a localidade onde foram descobertas: Bundibugyo, Reston, Sudão, Costa do Marfim (floresta de Taï) e Zaire (a 1ª espécie descoberta e a referência);
- O vírus do ebola apresenta relação próxima com o da febre hemorrágica de Marburg (vírus Marburg), tanto que foi confundido com este no início da infecção;
- A mortalidade é diferente de acordo com a espécie do vírus, mas gira em torno de 50%;
- O *Zaire ebolavirus* foi o causador da epidemia de 2014, mas com 1 característica menos agressiva (em torno de 60% em 2014), pois a mortalidade desse tipo chega a 84%.

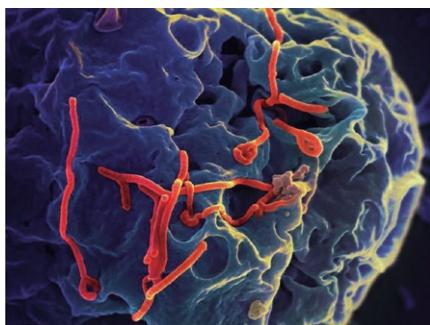


Figura 1 - Microscopia eletrônica mostrando o ebola (em vermelho)

Fonte: NIAID.

3. Características da transmissão

- O período de incubação é de 21 dias;
- Caso se atenda um paciente vindo de um país com risco da doença (por exemplo, missionários ou profissionais de saúde), só pode ser pensado em ebola se o contato foi há menos de 3 semanas;
- O período mínimo relatado do início dos sintomas a partir do contato foi de 2 dias (portanto, de 2 a 21 dias);
- Só ocorre transmissão a partir do momento em que os sintomas se iniciaram;
- É transmitido principalmente por sangue e fluidos corpóreos (urina, sêmen, fezes, leite materno e vômitos/saliva) ou superfícies que entraram em contato com estes;
- Não há transmissão pelo ar;
- Há transmissão de animais silvestres para humanos, se contato com sangue.

4. Ciclo de ação e fisiopatologia

- O principal reservatório parece ser o morcego, apesar de ser desconhecido o mecanismo que mantém o vírus em animais como este sem dizimá-los (ciclo enzootico, ou do reservatório natural);
- O ciclo epizoótico (o que envolve outras espécies) é o que causa infecções em humanos esporadicamente;
- O Reston é o único tipo do vírus ebola que não causa infecções em humanos;
- A transmissão inter-humanos ocorre em surtos epidêmicos, pois necessita de epidemias para aumentar o contato entre as pessoas contaminadas.

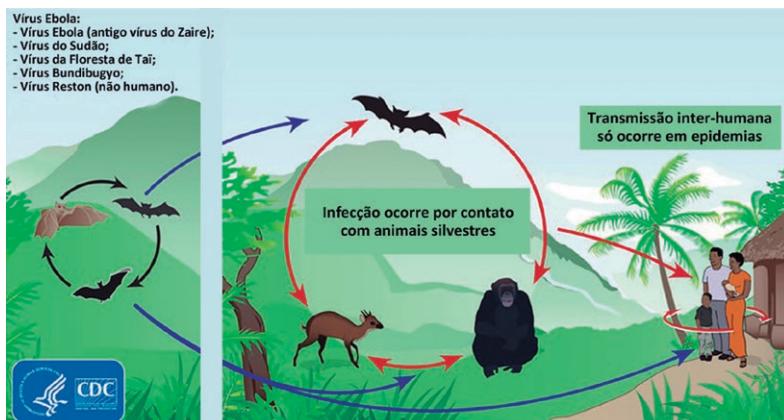


Figura 2 - Os 3 ciclos da doença: a de morcegos, entre animais e humanos e entre humanos (vide texto)

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Quanto à fisiopatogenia, há a destruição de hepatócitos com produção de uma glicoproteína específica do vírus, que leva à impregnação em células endoteliais de vasos sanguíneos. A partir daí, ocorre perda da integridade vascular por efeito de citocinas, levando a rompimento de vasos e consequente sangramento.

5. Sinais e sintomas

- É frequentemente confundido com infecção das vias aéreas superiores ou arboviroses (os mesmos sintomas inicialmente de cefaleia, febre, dor de garganta e mialgia);
- O quadro continua com *rash* cutâneo (lembra, de alguma forma, o da dengue), vômitos e diarreia;
- Diarreia e vômitos causam piora da função renal com frequente insuficiência renal aguda;
- A função hepática também se deteriora, associada a infecção *per se*;
- A hipotensão piora com a desidratação, e o choque hipovolêmico não é infrequente;
- Sangramentos pioram o quadro volêmico e podem frequentemente levar ao choque como causa de morte; podem ser apenas de gengivas ou outras mucosas ou até mesmo de órgãos vitais, sendo frequente causa de óbito.

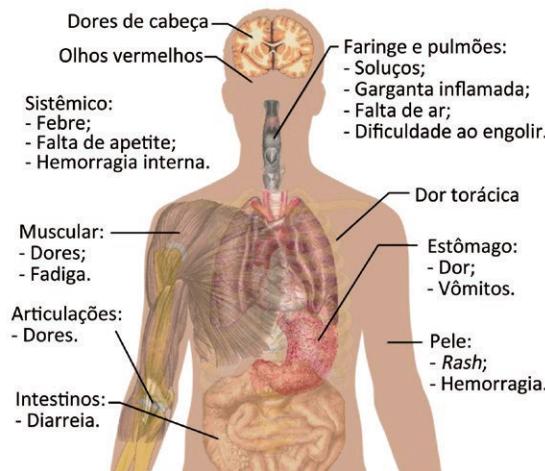


Figura 3 - Sintomas

6. Diagnóstico

- A reação em cadeia da polimerase (PCR) com identificação do vírus pode ser feita em todo o período de transmissibilidade da doença;
- O laboratório deve ter segurança máxima para a manipulação das amostras;
- No Brasil, apenas o Laboratório do Instituto Evandro Chagas, no Pará, possui preparo específico.

7. Tratamento

- Sem tratamento específico oficial ainda;
- Sintomáticos: antieméticos e analgésicos. Anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitados pelo mesmo motivo da dengue (aumento da vasculite);
- Hidratação: essencial para evitar choque hipovolêmico por desidratação, antes mesmo que ocorram sangramentos;
- ZMapp®: aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em caráter excepcional para tentativa de tratamentos. É um anticorpo monoclonal. Quanto ao seu mecanismo de ação, não conhecido, passa pelo bloqueio das citocinas que levam a vasculite e alteração de hepatócitos.



8. Profilaxia de novos casos e vacina

O momento de maior risco para contaminação é a desparamentação do profissional de saúde. Pensando nesses cuidados, o CDC publicou diversos documentos com recomendações para os cuidados com o paciente suspeito ou confirmado.

A seguir, algumas dessas recomendações:

Características	Recomendações
Acomodação	- Quarto privativo (com banheiro de uso exclusivo); - De preferência com antessala para vestir e retirar paramentação; - Circulação reduzida.
Cuidados	Limitar o número de agulhas e procedimentos invasivos.
Tempo de isolamento	- Discutir caso a caso. Em caso de confirmação, manter quarentena até o período de isolamento; - Se confirmado, discutir caso a caso, de acordo com a sintomatologia.

Não há vacina para a doença ainda, mas existe vacina sendo desenvolvida com testes em animais (macacos) e bons resultados.

83

Febre maculosa brasileira (riquetsioses)

1. Introdução

- *Amblyomma cajennense* é o nome do carapato-estrela, principal transmissor das rickétsias;
- Entretanto, as espécies de *Amblyomma* são divididas de acordo com o hospedeiro e habitat;
- A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é causada pelo *A. aureolatum* ou *A. sculptum*.

Tipos de carapatos mais frequentes	<i>A. sculptum</i>	<i>A. aureolatum</i>	<i>A. ovale</i>
Habitat natural	Cerrado, Pantanal, áreas degradadas de mata Atlântica no Sudeste (interior de São Paulo), Centro-Oeste, Bahia, Paraná e Santa Catarina	São Paulo (região metropolitana da cidade de São Paulo), Rio de Janeiro, Minas Gerais, Sul do Brasil (remanescentes de floresta pluvial de montanhas no Brasil)	- Mata Atlântica, mas não superior a 600 metros de altitude; - Áreas de mata densa.
Hospedeiros além do homem	Equídeos, bovinos, caprinos, suínos, aves silvestres, cães e gatos	Aves, roedores (cães e gatos podem ser parasitados por carapatos adultos, se os animais vão para áreas de Mata Atlântica – por exemplo, periferia das grandes cidades próximas à Mata Atlântica)	Pequenos roedores nas fases imaturas do carapato e nas fases adultas em carnívoros

Diferenças entre as febres maculosas brasileiras no estado de São Paulo

Características ecoepidemiológicas	FMB da região metropolitana de São Paulo	FMB do interior de São Paulo
Agente etiológico	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
Taxa de letalidade	56,12%	53,44%
Vetor	<i>Amblyomma aureolatum</i>	<i>Amblyomma sculptum</i>
Taxa de infecção do carapato em condições naturais	Baixa (1 a 10%)	Muito baixa (<1%)
Capacidade de infecção e transmissão transovariana e transestadial da rickétsia	Alta (100%)	Baixa (50%)
Ocorrência de infestação no homem (hospedeiro acidental)	Rara (só por carapatos adultos)	Muito comum (por larvas, ninfas e adultos)

Diferenças entre as febres maculosas brasileiras no estado de São Paulo

Características ecoepidemiológicas	FMB da região metropolitana de São Paulo	FMB do interior de São Paulo
Hospedeiros do vetor	Pessoas que frequentam o solo (para as larvas e ninhas), cães e canídeos silvestres (para os carrapatos adultos)	Cavalos, antas e capivaras (para todas as fases de desenvolvimento do carrapato)
Necessidade de um animal vertebrado amplificador para manutenção da rickétsia na população de carrapatos	Em médio e longo prazo	Em curto prazo
Áreas de transmissão	Mata atlântica de altitude (degradada, com residências adjacentes aos seus limites e circulação de cães e gatos domésticos)	Cerrado e áreas degradadas (áreas de pastos sujos, matas ciliares, coleções hídricas e presença de equinos e capivaras)
Zona de transmissão	Urbana e periurbana	Rural (há tendência de urbanização)
Sazonalidade	Ocorrência de casos em todo o ano, com menor incidência de fevereiro a maio	Maior incidência de junho a setembro, com alguns casos esporádicos durante o resto do ano

Fonte: BEPA 151; jul/2016.

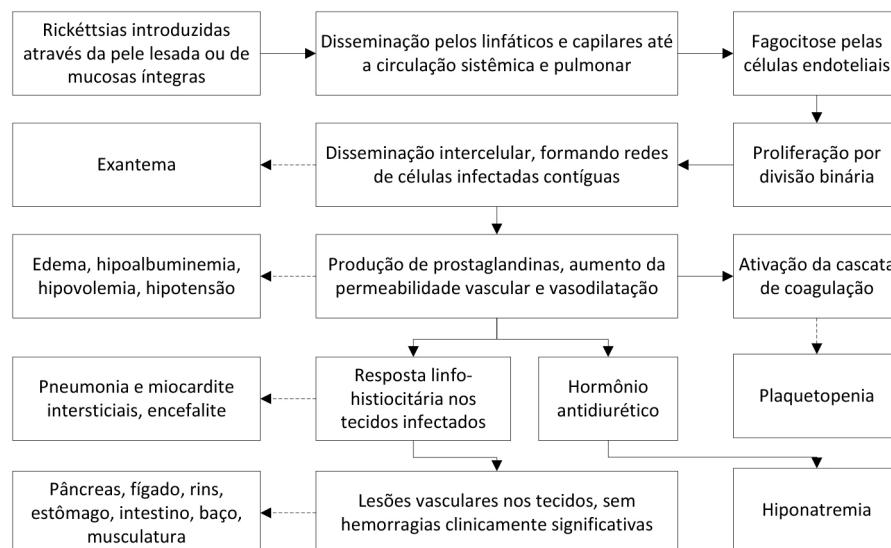


Figura 1 - Patogenia da febre maculosa brasileira

2. Quadro clínico

Frequência dos sintomas da febre maculosa brasileira		
Quadros clínicos	Descrições	Frequência na região metropolitana de São Paulo (%)
Início	Pode ser gradual ou abrupto, com sinais e sintomas inespecíficos, comuns a diversas enfermidades infecciosas. A ausência de história de contato com carrapatos poderá retardar o diagnóstico de FMB.	--
Febre	É o sinal mais precoce, estando presente desde o início do quadro na maioria dos pacientes, acima de 38,5°C.	94,59
Cefaleia	Também de aparecimento precoce, é frequentemente severa.	64,86
Inapetência, astenia, prostração	Inapetência, astenia e prostração são frequentes e se agravam com a evolução do quadro.	50

Frequência dos sintomas da febre maculosa brasileira		
Quadros clínicos	Descrições	Frequência na região metropolitana de São Paulo (%)
Mialgia/artralgia	- A mialgia está presente de forma generalizada desde o início do quadro, mais intensa em membros inferiores;	56,76
	- A queixa de artralgia é menos frequente.	--
Edemas	Edema de extremidades pode ser uma manifestação precoce e preceder a instalação de anasarca.	--*
Náuseas e vômitos	Embora não muito comum, podem ocorrer náuseas com ou sem vômitos, com redução da ingestão de líquidos e alimentos.	39,19
Exantema/petéquias	- O exantema é um importante marcador clínico da doença, mas pode estar ausente e retardar a suspeita de FMB. Surge entre o 2º e o 6º dia da doença e geralmente é maculopapular, de evolução centrípeta. Inicia em punhos e tornozelos, progride para plantas dos pés e palmas das mãos, disseminando-se centripetamente com acometimento de todo o corpo;	40,54
	- Nos casos graves, vai se tornando petequial/purpúrico;	47,30
	- Depois se torna hemorrágico (equimoses e sufusões);	33,78
	- As equimoses tendem a confluir, e podem evoluir para necrose e gangrena principalmente em extremidades.	2,70
Dor abdominal	Geralmente severa, ocorre especialmente em crianças. Seu aparecimento antes do exantema pode levar ao diagnóstico de abdome agudo, simulando outras doenças como apendicite aguda, colecistite ou quadro de subocclusão intestinal.	39,19
Alterações oculares	São citadas congestão e hiperemia conjuntival.	9,46
Alterações neurológicas	- Confusão mental e sinais neurológicos focais. O envolvimento neurológico está associado com o aumento da mortalidade ou de sequelas (encefalopatia, ataxia, cegueira);	--*
	- Casos mais graves podem evoluir com crises convulsivas;	27,03
	- Coma é um dos fatores preditivos de letalidade.	21,62
Alterações respiratórias	Podem ocorrer tosse, edema pulmonar não cardiogênico, pneumonite, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória aguda e síndrome da angústia respiratória do adulto.	35,14
Alterações cardiovasculares	Observam-se miocardite, arritmias cardíacas, taquicardia, hipotensão arterial, pulsos finos, perfusão periférica lentificada e choque.	29,73
Alterações gastrintestinais e hepáticas	- Diarréia;	27,03
	- Icterícia;	18,92
	- Hepatoesplenomegalia;	17,57
	- Icterícia e hepatomegalia são mais frequentes nos casos fatais.	--*
Alterações renais	Insuficiência renal pode ocorrer nos casos mais graves e é decorrente de necrose tubular aguda com oligúria e aumento dos níveis de ureia e creatinina.	22,97
Manifestações hemorrágicas	Outras manifestações hemorrágicas, além de petéquias, variam de epistaxe, gengivorrágia, hematúria, hematêmese e hemoptise.	10,81

* Dados ausentes na ficha do SINAN.

Fonte: SinanNet/CVE/SES/SP – acumulado de 2007 a 2015.

3. Exames

Exames inespecíficos na febre maculosa brasileira	
Hemograma: alterações podem aparecer precocemente na evolução clínica	
Eritróцитos	- Anemia aparece em 5 a 30%; - Valores de hematócrito se encontram normais ou diminuídos, diferentemente de outros agravos nos quais existe disfunção endotelial com aumento da permeabilidade vascular.
Leucócitos	- Contagem geralmente normal ou diminuída; - Presença de formas imaturas (desvio à esquerda) e linfopenia.
Plaquetas	Trombocitopenia ocorre na maioria dos casos e alterações no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e Tempo e Atividade de Protrombina (TAP).

Bioquímica: os achados geralmente aparecem mais tardiamente na evolução clínica	
Hepática	Elevação sérica das transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e de bilirrubinas
Osteomuscular	Aumento de creatinoquinase (CK/CPK) e desidrogenase láctica (LDH/DHL), relacionadas com a rhabdomíolise
Renal	Elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina, nos casos graves da doença, com insuficiência renal aguda decorrente de necrose tubular aguda e oligúria
Eletrolítica	Hiponatremia como o distúrbio mais comum

Fonte: BEPA, 2016.

4. Tratamento

Opções terapêuticas	
Adultos	
Doxiciclina	100mg, 12/12h, por via oral ou intravenosa, até o 3º dia após o término da febre
Cloranfenicol	- Casos leves ou moderados: 500mg, 6/6h, por via oral; - Casos graves: 1g, 6/6h, por via intravenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral. Após isso, 500mg, 6/6h, por via oral, por mais 7 dias.
Crianças	
Doxiciclina	- Peso <45kg: 2,2mg, 12/12h, por via oral ou intravenosa, até o 3º dia após o término da febre; - Peso ≥45kg: seguir recomendação para adultos.
Cloranfenicol	- 50 a 100mg/kg/d, 6/6h, por via oral ou intravenosa, até a recuperação da consciência e melhora do quadro geral; - Nunca ultrapassar 2g/d.

Fonte: BEPA, 2016.

84

Febre no adulto

1. Introdução

Febre se caracteriza por temperatura axilar ≥37,8°C. Lembre-se que, na classificação de febre de origem indeterminada, Petersdorf e Beeson (1961) já classificavam febre como temperatura oral >38,3°C (equivalente a temperatura axilar >37,8°C).

2. Diferenças entre febre e hipertermia

Diferenças entre febre e hipertermia		
	Febre	Hipertermia
Ponto inicial	O ponto de ajuste térmico do corpo muda.	Os mecanismos de controle de calor falham.
Fisiopatologia	Os mecanismos de ajuste térmico hipotalâmico elevam o ponto de equilíbrio térmico.	A produção de calor excede a dissipação de calor.
Motivos	Há causas infecciosas, neoplásicas, reumatológicas e medicamentosas.	Há causas externas que impedem a dissipação ou aumentam a produção de calor (síndrome neuroléptica maligna, termoplegia, hipertermia maligna da anestesia).
Tratamento	Há necessidade de fármacos para baixar o ponto de controle térmico hipotalâmico novamente (anti-inflamatórios, paracetamol e dipirona).	Há controle com resfriamento físico e dissipação de calor. Deve-se tratar a causa orgânica da hipertermia maligna.

3. Fisiopatologia da ocorrência de febre e da hipertermia

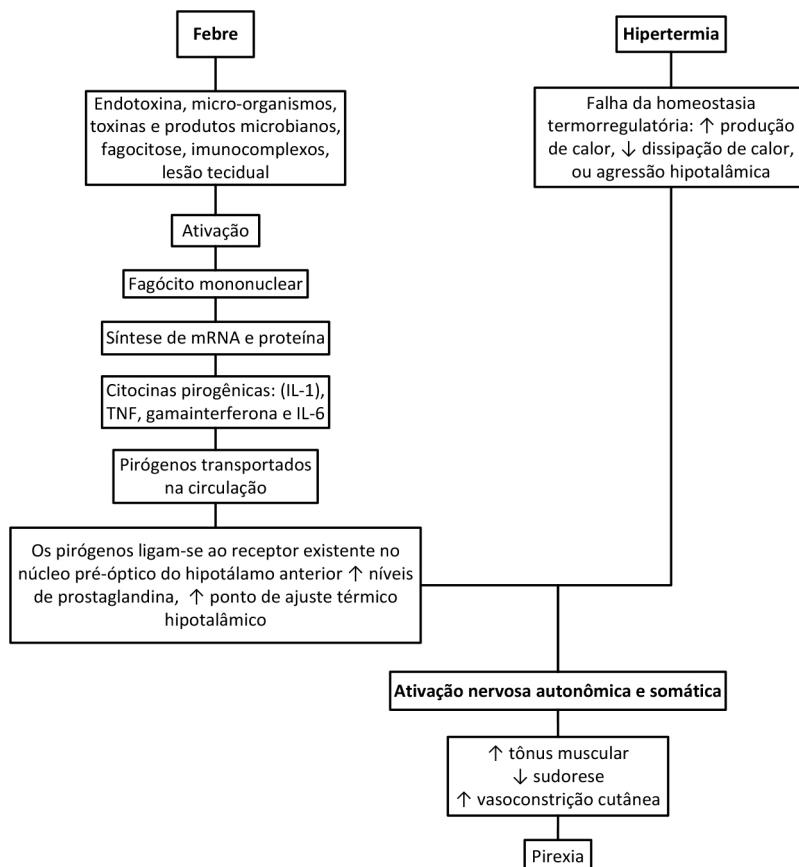


Figura 1 - Fisiopatologia da pirexia, por febre ou hipertermia

Fonte: adaptado de Simon HB. Hyperthermia, fever, and fever of undetermined origin. ACP Medicine. 2006;1-13.

4. Hipertermia

Causas de hipertermia	
Motivos de hipertermia	Causas mais encontradas
Produção de calor excessiva	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Delirium tremens</i>; - Abuso de substância (anfetaminas); - Hipertermia por esforço; - Tétano generalizado; - Termoplegia (por esforço)*; - Catatonia letal; - Hipertermia maligna da anestesia; - Síndrome neuroléptica maligna*; - Feocromocitoma; - Intoxicação por salicilato; - Síndrome serotoninérgica; - Condição epilética; - Tireotoxicose.

Causas de hipertermia	
Motivos de hipertermia	Causas mais encontradas
Dissipação de calor diminuída	<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos anticolinérgicos; - Disfunção autonômica; - Desidratação; - Termoplegia (clássica)*; - Síndrome neuroléptica maligna*; - Roupas fechadas; - Abuso de substância (cocaína).
Disfunção hipotalâmica	<ul style="list-style-type: none"> - Acidente vascular encefálico; - Encefalite; - Disfunção hipotalâmica idiopática; - Síndrome neuroléptica maligna*; - Sarcoidose e infecções granulomatosas; - Traumatismo; - Tumores.

* Causas mistas.

- **Termoplegia:** clássica ou de esforço. A clássica (insolação) é a causa mais comum de hipertermia. Pode desenvolver coagulação intravascular disseminada e aumento de CPK. O tratamento é feito com resfriamento mecânico agressivo e deve ser imediato, pois tem alta mortalidade;
- **Síndrome neuroléptica maligna:** relacionada ao uso de neurolépticos, em 1% dos casos de uso. O mais frequente é o haloperidol, mas pode ocorrer com qualquer neuroléptico. O tratamento é feito com a retirada do neuroléptico e o uso de bromocriptina e dantroleno;
- **Síndrome serotoninérgica:** secundária ao uso de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) – até 26%, ocorrendo nas primeiras 5 semanas. Tratamento essencialmente com a retirada do ISRS;
- **Hipertermia maligna da anestesia:** condição genética, com gatilho através do uso de anestésicos halogenados. O tratamento é feito com o resfriamento mecânico e não se deve usar novamente o anestésico.

5. Febre de origem indeterminada

A - Introdução e definições

Clássica	Atinge temperaturas >38,3°C com duração de mais de 3 semanas e permanece sem diagnóstico, mesmo após 3 dias de internação hospitalar ou 1 semana de investigação ambulatorial “inteligente e invasiva”
Nosocomial	Temperatura >38,3°C em várias ocasiões, no paciente hospitalizado ainda sem diagnóstico após 3 dias de investigação e com culturas em andamento há, no mínimo, 2 dias
Associada ao HIV	Temperatura >38,3°C num período de 4 semanas, em paciente domiciliar, ou de 3 dias, nos internados ainda sem diagnóstico após 3 dias de investigação e com culturas em andamento há, no mínimo, 2 dias

Causas	
Infecções	Tuberculose extrapulmonar (causa mais comum no Brasil), mononucleose prolongada (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e HIV), abscessos abdominais, osteomielite, endocardite e meningite por <i>Cryptococcus</i>
Doenças inflamatórias	Polimialgia reumática, arterite de células gigantes, lúpus, doença de Still, sarcoidose e doença de Crohn
Neoplasias	Linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemias, carcinoma de células renais, hepatocarcinoma e carcinoma de cólon
Idosos	Arterite de células gigantes, tuberculose e câncer de cólon

B - Conduta

A antibioticoterapia empírica não é recomendada rotineiramente, a menos que existam sinais clínicos (como neutropenia, imunossupressão, queda do estado geral, sepse) que justifiquem seu uso. Exames:



- Rotina: hemograma, urina I, velocidade de hemossedimentação, raio x de tórax, hemoculturas e urocultura;
- Outros: sorologias para HIV, toxoplasmose, citomegalovírus e mononucleose, investigação para doenças autoimunes (FAN, fator reumatoide, complemento), ultrassonografia de abdome, tomografia de crânio e abdome e ecocardiograma;
- Qualquer outro exame deve ser solicitado pautado nas possibilidades diagnósticas de cada paciente.

85

Hepatoesplenomegalias crônicas

1. Leishmaniose visceral (calazar)

A - Epidemiologia

Agente etiológico	<i>Leishmania chagasi</i> (complexo <i>L. donovani</i>)
Vetor	Flebotomíneo – mosquito-palha (fêmea); gênero <i>Lutzomyia</i>
Reservatório	Cão (o principal)
Zoonose	Homem (apenas eventualmente)
Epidemiologia	Ceará (Sobral principalmente), e do Piauí até o norte de Minas Gerais; alguns casos em São Paulo e Rio de Janeiro

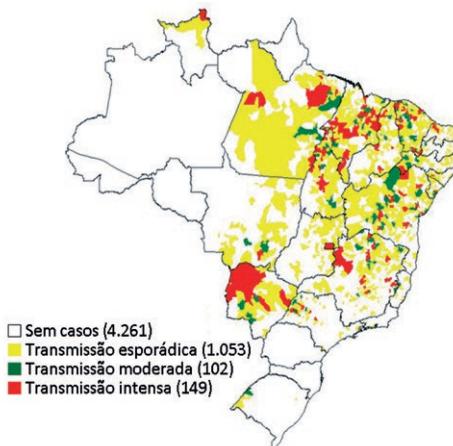


Figura 1 - Distribuição de casos de leishmaniose visceral americana (Brasil, 1998 a 2002, 19 estados, mais comum no Nordeste, sem casos na região Sul)

B - Fisiopatologia

- Ciclo do parasita no mosquito: 3 a 5 dias (forma promastigota);
- No homem, parasitam apenas macrófagos (forma amastigota);
- Acúmulo de macrófagos no baço e no fígado: hepatosplenomegalia;
- Pancitopenia: por hiperplasia de macrófagos na medula, hiperesplenismo e invasão da medula óssea;
- Determinantes da resposta ao parasita: resposta dos linfócitos T CD4 e resposta do macrófago a gama-IFN.

Alguns indivíduos não apresentam resposta contra o parasita (são anérgicos), originando a leishmaniose disseminada. É rara, mas frequente em *L. amazonensis*.

Estágio infectante ou estágio no mosquito	Dura desde o momento em que o mosquito pica o animal infectado, com a transformação, no intestino, de amastigotas em formas infectantes, as promastigotas. Estas serão transmitidas em uma nova picada.
Estágio no ser humano	Começa no momento da picada do inseto, com a transmissão de promastigotas, que logo serão fagocitadas. A partir daí, haverá transformação em amastigotas, que se dividirão em vários tecidos do corpo, principalmente gânglios e medula.

C - Quadro clínico

- O período de incubação é de 10 dias a 3 anos (média de 3 a 6 meses);
- 80% dos casos ocorrem em crianças <10 anos;
- Deve-se considerar o diagnóstico em todo indivíduo com esplenomegalia acentuada, vindo de área endêmica;
- São infecções secundárias (principal causa de morte) *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (germes capsulados) e tuberculose;
- Tem-se, como complicação com alta mortalidade, hemorragia (por plaquetopenia + deficiência de fatores de coagulação).

Achados clínicos	
- Período inicial: febre irregular;	
- Diarreia e dor abdominal;	
- Emagrecimento e desnutrição;	
- Tosse (se houver pneumonite);	
- Hepatomegalia;	
- Icterícia (se houver grande comprometimento hepático);	
- Grande esplenomegalia;	
- Micropoliadenopatia indolor.	

Características principais específicas	
Hepatomegalia	A arquitetura hepática está preservada. As células de Kupffer estão aumentadas quanto ao tamanho e contêm muitos parasitas na forma amastigota. Não se observava necrose de hepatócitos. Excepcionalmente, pode haver fibrose intralobular difusa, padrão conhecido como cirrose de Rogers. Com o tratamento, tal fibrose pode regredir.
Esplenomegalia	Há intensa hipertrofia e hiperplasia do sistema fagocítico-monocitário. O baço tem consistência amolecida.
Pneumonia intersticial	Pode evoluir para focos de fibrose septal. Não se encontram formas amastigotas.
Nefrite intersticial	Leva a insuficiência renal aguda por hiperplasia e hipertrofia das células mesangiais do glomérulo. A insuficiência é pouco frequente, mas possível, decorrente do depósito de imunocomplexos.

Situações e sinais considerados de gravidade	
- Idade abaixo de 6 meses ou acima de 65 anos;	
- Desnutrição prévia grave;	
- Comorbidades (HIV, <i>diabetes mellitus</i>) associadas a, pelo menos, 1 das outras condições:	
· Icterícia;	
· Fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe);	
· Edema generalizado;	
· Sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica).	

D - Exames e diagnóstico

Exames gerais	
- Hemograma: pancitopenia e neutropenia;	
- Eletroforese de proteínas: hipoalbuminemia, hipergamaglobulina policlonal;	
- PCR e VHS: elevadas;	
- Urina: leves proteinúria e hematúria;	
- Ureia e creatinina: podem elevar-se pelo comprometimento renal;	
- Hemocultura: afastar infecções nos neutropênicos febris.	

Exames específicos

- Parasitológico: exame direto – coloração de Giemsa;
- Mielograma/mielocultura: sensibilidade de 55 a 90%; preferir crista ilíaca (punção mais segura do que no baço); pesquisa direta de formas amastigotas na medula óssea;
- Punção hepática ou esplênica: sensibilidade de 75 a 80%; contraindicação em caso de plaquetas <40.000 ou coagulopatia;
- Ordem de abundância do parasita: baço >medula >figado >linfo-nodos >sangue periférico;
- Cultura: meio NNN: para a identificação de formas promastigotas;
- Sorologia: ELISA, imunofluorescência direta (1:40 na forma clássica; sensibilidade e especificidade: 90%);
- Reação de Montenegro: reação de hipersensibilidade tardia. Geralmente, negativa nas formas viscerais. Não serve para diagnóstico isoladamente.

Principais diagnósticos diferenciais para esplenomegalia na leishmaniose visceral

Infecciosos

Esquistossomose

Não infecciosos

- Linfoma;
- Leucemias;
- Macroglobulinemia de Waldenström;
- Policitemia vera.

E - Tratamento e controle

Medidas gerais

- Internação em casos graves, instáveis e neutropênicos febris;
- Suporte nutricional;
- Tratamento de infecções associadas;
- Correção da anemia nos casos graves.

Medidas específicas

- Glucantime® A (antimoníato de N-metilglucamina) IM, por 20 a 28 dias;
- Anfotericina B: droga mais potente conhecida. Dada a sua grande toxicidade (mesmo na apresentação lipossomal, tem nefrototoxicidade), é reservada para casos específicos (*vide a seguir*);
- Pentamidina: diária ou em dias alternados; uso por 40 doses; droga pancreatotóxica, hipotensora, nefrotóxica e cardio-tóxica.

Anfotericina B lipossomal

- O Ministério da Saúde (MS), em cartilha, indica anfotericina como 1^a escolha a situações específicas (atualmente é disponibilizada pelo MS uma anfotericina em complexo lipídico, para diminuir efeitos colaterais), essencialmente em pacientes com sinais de gravidade:
 - Idade <6 meses;
 - Idade >65 anos;
 - Desnutrição grave;
 - Comorbidades incluindo infecções bacterianas ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica);
 - Nos casos de resistência ao tratamento prévio com antimonal, apesar de não ser a 1^a escolha, é o tratamento indicado;
 - Pode, ainda, ser utilizada em pacientes com efeitos colaterais ao uso de Glucantime®.
- A dose de anfotericina B lipossomal empregada é de 4 e 5mg/kg/d, durante 5 dias, por infusão venosa, com dose única diária, totalizando a dose de 20mg/kg. Caso o uso seja de anfotericina convencional (desoxicolato), a dose é de 1mg/kg, por 21 dias;
- Efeitos colaterais do tratamento com anfotericina: cardiototoxicidade (distúrbios de condução, arritmias), nefrite intersticial, artralgia, febre e rash cutâneo.

F - Controle

- **Cura:** presuntiva pós-tratamento, por melhora clínica e laboratorial;
- **Cura clínica:** critério após 1 ano de acompanhamento;
- **Dermatose pós-calazar:** durante a cura, podem surgir lesões cutâneas ricas do parasita – entidade descrita na Índia, pouco frequente no Brasil;

- **Medidas populacionais:** desde 2009, existe vacina canina para evitar leishmaniose, licenciada e patenteada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A vacina é efetiva, e muito se tem discutido sobre a sua assimilação pelo governo em programas de vacinação em massa em áreas endêmicas.

Critérios clínicos para cura

- Desaparecimento da febre (do 2º ao 5º dia de medicação específica);
- Diminuição do baço e do fígado;
- Melhora da pancitopenia;
- Ganho de peso (costuma ser lento);
- Presença de eosinófilos no sangue periférico (bom sinal, pois indica retorno de imunidade);
- Melhora dos sintomas, que permanecem após 12 meses do fim do tratamento;
- Sem indicação de esplenectomia.

2. Esquistossomose

A - Epidemiologia

- Agente etiológico: *Schistosoma mansoni*;
- Hospedeiro intermediário: caramujos (planorbídeos) – molusco do gênero *Biomphalaria*;
- 5% da população brasileira são portadores de *S. mansoni*;
- As formas graves são raras, mesmo nas zonas endêmicas.



B - Fisiopatologia

A fisiopatologia envolve o ciclo de vida, conforme a Figura a seguir:

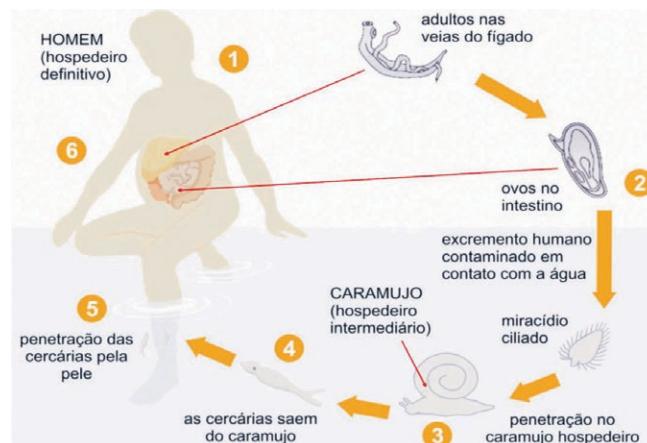


Figura 3 - Ciclo da esquistossomose

Pontos importantes sobre a esquistossomose

- Pneumonite eosinofílica: pode ocorrer na esquistossomose assim como em outras doenças do ciclo de Loeffler. As cercárias amadurecem passando pelo pulmão;
- Ovos: causa importante de lesão no hospedeiro;
- Local de penetração na pele: por hipersensibilidade a IgE, ocorre intensa reação com prurido, eritema e edema;

Pontos importantes sobre a esquistossomose

- Fase aguda: formação de imunocomplexos, causando artralgias, febre e lesão renal com glomerulonefrite;
- Fase crônica: granulomas e hipersensibilidade tardia.

C - Quadro clínico

Forma aguda

- Acontece de 30 a 40 dias após contato com água contaminada;
- Surge apenas na 1^a infecção, que na maior parte das vezes é oligossintomática;
- Há febre, tosse seca e diarreia de instalação súbita;
- Há dermatite cercariana no local de entrada (edema, eritema, prurido), mais comum em reinfecção;
- Pneumonite intersticial eosinofílica: tosse e broncoespasmo;
- Artralgia, glomerulonefrite.

Formas crônicas

- Intestinal:
 - 85% dos casos;
 - Diarreia irregular.
- Hepatointestinal:
 - Hepatomegalia por granulomas e fibrose;
 - Predomínio no lobo esquerdo.
- Hepatoesplênica:
 - Pode ou não ter hipertensão portal;
 - Com hipertensão portal, surgem varizes de esôfago; há hepatoesplenomegalia (pode regredir com tratamento);
 - Função hepática preservada, exceto se houver sangramento, alcoolismo e hepatite B;
 - Ascite: pós-sangramento, por desnutrição ou proteinúria (glomerulopatia da esquistossomose).
- Pulmonar:
 - Mais frequente quando já há hipertensão portal;
 - Cursa com hipertensão pulmonar, e pode haver *cor pulmonale*.
- Renal:
 - Por deposição de imunocomplexos;
 - Glomerulonefrite mesangioproliferativa, membranoproliferativa ou glomeruloesclerose focal;
 - Formas renais estão associadas, em sua maioria, à forma hepatoesplênica.
- Doenças associadas:
 - Enterobacteriose septicêmica prolongada;
 - Linfoma misto (em mulheres >40 anos).

Complicações

Sangramento	Normalmente, 70% do suprimento normal sanguíneo dos hepatócitos são feitos pela veia porta, e 30% pela artéria hepática. Quando existe a esquistossomose com forma crônica, o fluxo inverte-se, causando o que se chama de arterialização do fígado (inversão com proliferação da artéria hepática para cobrir a deficiência da veia porta).
Insuficiência hepática	Deve-se a necrose hepática, quando há muito sangramento.
Infecções secundárias	O verme pode carregar, em seu intestino, bactérias Gram negativas enterofermentadoras, especialmente <i>E. coli</i> e <i>Salmonella</i> . Ao fazer o ciclo pulmonar, pode haver bacteriemias subsequentes, com febre de origem indeterminada, eosinofilia e leucocitose.
Glomerulopatias	Pode ocorrer dano renal, principalmente quando da forma hepatoesplênica. Pode haver glomerulonefrite membranoproliferativa.
Esquistossomose no sistema nervoso central	Grave e geralmente fatal se presente grande quantidade de ovos. A neuroesquistossomose não acomete apenas o sistema nervoso, também pode atingir a medula, levando a inflamação grave do canal medular (mielite).

D - Exames e diagnóstico

Forma aguda

- Presença de ovos nas fezes – método de Kato-Katz;
- Achado típico: leucocitose com eosinofilia (70 a 80% de eosinófilos).

Formas crônicas

- Presença de ovos nas fezes – mínimo de 5 amostras – (método de Kato-Katz) ou biópsia retal;
- Achados: pancitopenia por hiperesplenismo;
- Formas: podem ser intestinal, hepatointestinal ou hepatoesplênica;
- Biópsia retal: sensibilidade semelhante ao PPF.

Diagnósticos diferenciais

- Tumores (metástases ou primário de fígado);
- Síndrome de Budd-Chiari.

E - Tratamento e controle

Tratamento de sintomas*

Fase aguda

- Dermatite cercariana:
 - Anti-histamínicos. Exemplo: hidroxizina 25mg VO, 8/8h;
 - Se infecção secundária, utilizar cefalexina 1g IV, 6/6h;
 - Hidrocortisona creme 1% tópico em casos graves.

Fase crônica

- Varizes de esôfago:
 - Propranolol 20mg, 12/12h;
 - Omeprazol 40mg, 12/12h;
- Ascite: espironolactona 100mg VO, 1x/d, e/ou furosemida 40mg VO, 1 ou 2x/d.

Tratamento específico**

Fases aguda e crônica

- Oxamniquina: 15 (adultos) a 20mg/kg (crianças) em dose única. Específica para *S. mansoni*;
- Praziquantel: 40mg/kg em dose única. Cura em até 90% dos pacientes. Trata outras espécies de *Schistosoma*. Medicamento mais utilizado.

* O uso de prednisona é importante na fase aguda para diminuir os efeitos inflamatórios.

** Se houver suspeita de sepse por enterobactérias associadas, associar tratamento com antibióticos para Gram negativos.

86

Endocardite infecciosa

1. Introdução e epidemiologia

- A Endocardite Infecciosa (EI) é uma infecção da superfície endotelial do coração (endocárdio). As valvas cardíacas são as estruturas mais comumente afetadas;
- No entanto, qualquer infecção em um defeito septal, nas cordoalhas tendíneas e no endocárdio mural, também é endocardite;
- Pode envolver, ainda, dispositivos intracardíacos em contato com a corrente sanguínea, como próteses valvares, marca-passos e desfibriladores implantáveis;
- A capacidade de adesão da bactéria à valva cardíaca é essencial para que a infecção ocorra e não é comum a todas as bactérias.

A - Características

- Infecção microbiana do endocárdio ou do endotélio vascular de grandes vasos intratorácicos;
- Lesão característica: vegetação (eritrócitos, plaquetas, fibrina e células inflamatórias, contendo agente infeccioso); lesão mais avançada: destruição valvar, ulceração endocárdica, abscesso, ruptura de cordoalha.

B - Classificação por tempo de evolução e agentes etiológicos mais comuns

Classificação antiga, mas ainda utilizada em algumas provas.

Aguda (dias a 1 ou 2 semanas)	Tipicamente causada por <i>S. aureus</i>
Subaguda (semanas a meses)	Tipicamente causada por <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus coagulase-negativos</i> e <i>cocobacilos Gram negativos</i>

C - Classificação atual

Quanto ao diagnóstico	Endocardite definida (com demonstração ecocardiográfica de infecção endocárdica) ou suspeita (com alta suspeita clínica de endocardite, porém sem visualização de vegetação endocárdica por métodos ecocardiográficos)
Quanto à etiologia	Endocardite com etiologia definida ou microbiologicamente negativa (quando todos os métodos diagnósticos – culturas, sorologias, PCR – estão negativos)
Quanto ao sítio envolvido	Válvula (nativa ou protética), endocárdio mural, endotélio de grandes vasos intratorácicos, defeito congênito, dispositivo intracardíaco; câmaras direitas ou esquerdas
Quanto à atividade	Feita no momento da cirurgia de troca valvar e baseada em culturas obtidas no intraoperatório; classificada em curada (todas as culturas negativas) ou ativa; importância prognóstica: possibilidade de reinfecção da prótese implantada

D - Classificação relacionada à prótese valvar

Precoce	Até 1 ano pós-cirurgia – possivelmente relacionada a agentes de origem hospitalar, incluindo <i>S. aureus</i> meticilinorresistente, bacilos Gram negativos e <i>Candida</i> spp.
Tardia	Mais de 1 ano pós-cirurgia – semelhante ao perfil de válvulas nativas; origem comunitária

E - Fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de endocardite

Os fatores de risco podem ser relacionados ao paciente ou a comorbidades. Eles estão resumidos na Tabela a seguir:

Fatores de risco para EI	
Relacionados ao paciente	Relacionados a comorbidades
<ul style="list-style-type: none"> - Idade >60 anos; - Sexo masculino; - Uso de drogas injetáveis; - Infecção dentária ou dentes em mal estado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Doença cardíaca estrutural; - Doença vascular; - Doença cardíaca congênita; - Valva protética; - História prévia de endocardite; - Presença de dispositivo intravascular; - Hemodiálise; - Infecção pelo HIV.

F - Procedimentos que resultam em bacteriemia, associados a risco de endocardite

- Procedimentos traumáticos envolvendo a mucosa oral e as gengivas (odontológicos), as vias aéreas superiores e os tratos gastrintestinal e genitourinário;
- Procedimentos terapêuticos são mais traumáticos e causam mais bacteriemia do que procedimentos diagnósticos;
- Risco de doença estafilocócica: usuários de drogas intravenosas (UDIV) e pacientes com sepse associada a cateter;
- Endocardite à esquerda: indivíduos com valvulopatia prévia, pós-procedimentos odontológicos e bacteriemia oriunda de focos distantes de infecção;
- Endocardite à direita: usuários de drogas parenterais e pacientes internados com cateteres vasculares.

G - Prolapso de valva mitral

É o fator predisponente mais comum de EI de valva nativa nos países desenvolvidos, principalmente na presença de regurgitação mitral e de espessamento dos folhetos da valva mitral.

H - Doença reumática

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a doença reumática permanece a condição subjacente mais comum nos casos de EI.

I - Endocardite em próteses valvares

Representa de 7 a 25% dos casos de EI nos países desenvolvidos.

J - Endocardite nosocomial

Pode representar, em algumas séries, até 29% dos casos atendidos em hospitais terciários.

Fatores de risco para endocardite nosocomial

- Uso de cateteres intravenosos;
- Procedimentos gastrintestinais;
- Procedimentos geniturinários;
- Infecção de ferida cirúrgica.

Principais germes causadores de endocardites e seus fatores de risco associados

Organismos	História clínica
<i>Staphylococcus aureus</i>	UDIV/cateteres intravenosos
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	Vasectomia/angiografia/hemodiálise/UDIV
<i>Streptococcus viridans</i>	Tratamento dentário/pobre higiene oral
<i>Streptococcus bovis</i>	Neoplasias gastrintestinais/valvas normais/pacientes idosos
HACEK (<i>Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella</i>)	Tratamento dentário/infecção do trato respiratório/UDIV
Fungos	Próteses valvares/UDIV/imunossuprimidos/cateteres intravenosos de longa permanência
<i>Enterococcus</i> sp.	Inserção de cateteres urinários/neoplasias gastrintestinais/inserção ou retirada de dispositivo intrauterino
<i>Brucella</i> sp.	Áreas endêmicas/consumo de leite contaminado/contato com animais infectados
<i>Coxiella burnetii</i> (febre Q)	Trabalhadores de fazendas/exposição a roedores domésticos/consumo de leite cru/valvulopatia prévia/área endêmica
<i>Bartonella</i> sp.	Desabrigados/alcoolismo/exposição a gatos
<i>Legionella</i> sp.	Usualmente em surtos/instituições/valvas protéticas/pneumonia
<i>Chlamydia</i> sp.	Pneumonia

A endocardite pode, ainda, ser classificada de acordo com o perfil da bactéria associado ao tempo de infecção:

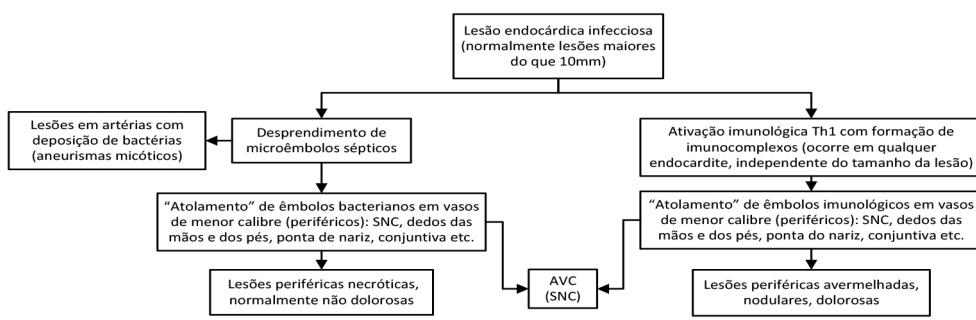
Perfis da endocardite	Agentes causadores esperados
Endocardite subaguda de valva nativa, em não usuário de drogas	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> (mais frequente); - <i>Enterococcus</i> spp.; - <i>Streptococcus bovis</i>; - Grupo HACEK.
Endocardite aguda de valva nativa, em não usuário de drogas	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i> (mais frequente); - <i>Streptococcus pneumoniae</i>.
Endocardite aguda de valva nativa, em usuário de drogas	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i> (mais frequente); - Bactérias enterofermentadoras (<i>Klebsiella, Enterobacter, Serratia</i>) e outros Gram negativos habitantes intestinais: <i>Salmonella</i>; - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (aliás, entre os Gram negativos, é o mais prevalente); - <i>Candida</i> spp.
Endocardite em valva prostética	<ul style="list-style-type: none"> - Até 1 ano da troca valvar: <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ou outros coagulase-negativos) é o mais frequente. <i>Candida</i> spp., <i>S. aureus</i> e Gram negativos também podem acometer; - Após 1 ano da troca valvar: mesmas bactérias da subaguda na valva nativa.
Endocardite nosocomial	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i> (mais frequente); - <i>Enterococcus</i> spp.; - <i>Staphylococcus epidermidis</i>.

2. Quadro clínico

- Intervalo entre a bactériemia e o início dos sintomas: 2 semanas, se valva nativa; até 5 meses em prótese valvar;
- A maioria das manifestações e dos achados de exame físico é inespecífica – Tabela a seguir:

Sinais e sintomas
- Febre (80 a 85%);
- Sopro (80 a 85%);
- Esplenomegalia (15 a 50%);
- Alterações neurológicas (30 a 40%);
- Embolizações (de 15 a 40% nas agudas e de 40 a 60% nas subagudas);
- Acidente vascular cerebral (13 a 20%);
- Mialgia/artralgia (15 a 30%);
- Nódulos de Osler (7 a 10%);
- Hematoma subungueal (5 a 15%);
- Petéquias (10 a 40%);
- Lesões de Janeway (6 a 10%);
- Máculas de Roth (4 a 10%).

Condições que devem levar à suspeita diagnóstica
- Lesão valvar ou sopro de regurgitação de surgimento recente;
- Eventos embólicos de origem desconhecida;
- Sepse de origem desconhecida;
- Hematuria, glomerulonefrite e suspeita de infarto renal;
- Febre associada a 1 dos seguintes fatores:
· Material protético intracardíaco;
· Outra condição altamente predisponente à EI;
· Arritmia ventricular ou distúrbios de condução de surgimento recente;
· 1ª manifestação de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC);
· Hemoculturas positivas para agentes tipicamente relacionados à EI;
· Manifestações cutâneas (nódulos de Osler, manchas de Janeway) ou oftálmicas (manchas de Roth);
· Infiltrado pulmonar multifocal ou com mudança rápida de localização (embolização pulmonar séptica – EI de câmaras direitas);
· Abscessos periféricos (renal, esplênico, medular) de origem desconhecida;
· Procedimentos invasivos recentes que resultem em bactériemia, em paciente com condição predisponente à EI.
- A febre pode estar ausente em pacientes com ICC, insuficiência renal crônica, comorbidade grave, infecção por estafilococos coagulase-negativos e em idosos;
- Sopros podem não ser audíveis na infecção tricúspide. Mudança de sopro prévio é incomum nos casos subagudos e mais prevalente nos casos agudos e com válvula protética;
- A esplenomegalia é mais comum nos casos subagudos mais prolongados;
- Os sintomas podem originar-se das seguintes complicações:
• ICC, pericardite, hemopericárdio;
• Embolização – complicaçāo mais comum (cérebro: 20%; pulmões: 15%; coronárias: 6%; baço: 6%; membros: 6%; intestino: 3%);
• Alteração de condução (4 a 16%) – mais comum bloqueio atrioventricular de 1º grau (45%);
• Acidente vascular cerebral: mais comum – isquêmico (80%), principalmente em infecção por <i>S. aureus</i> ;
• Aneurismas micóticos – embolização séptica dos <i>vasa vasorum</i> (3 a 15%) – aorta proximal: 25%; vísceras: 24%; membros: 22%; cérebro: 15%.



SNC: Sistema Nervoso Central
AVC: Acidente Vascular Cerebral

Figura 1 - Fisiopatologia da endocardite

3. Diagnóstico

Baseado nos critérios de Duke modificados (Tabela a seguir):

- **Diagnóstico definitivo:** 2 critérios maiores, 1 maior e 3 menores ou 5 menores;
- **Diagnóstico possível:** 1 critério maior e 1 menor ou 3 menores;
- **Afastado:** diagnóstico alternativo firme para o quadro, resolução com antibiótico em até 4 dias, nenhuma evidência patológica em peça cirúrgica ou necrópsia, após antibiótico por até 4 dias, critérios insuficientes para EI possível;
- **Ecocardiograma transtorácico:** sensibilidade – 65%; inadequado para próteses ou complicações intracardíacas;
- **Ecocardiograma transesofágico:** sensibilidade – 90%; melhor para próteses, abscessos, fistulas, perfurações valvares.

Critérios de Duke modificados	
Critérios maiores	
Hemoculturas positivas	
- Agentes típicos* em pelo menos 2 hemoculturas separadas;	
- 2 hemoculturas positivas com intervalo >12 horas;	
- 3 hemoculturas ou a maioria, pelo menos 4, com intervalo entre a 1ª e a última >1 hora;	
- 1 hemocultura positiva para <i>Coxiella burnetii</i> ou sorologia IgG positiva >1:800.	
Ecocardiograma	
- Vegetação;	
- Abscesso perivalvar;	
- Nova deiscência parcial de prótese;	
- Regurgitação valvar nova.	
Critérios menores	
Lesão cardíaca	Predisponente ou uso de drogas injetáveis
Febre	>38°C
Microbiológicos	Hemocultura com 1 amostra positiva, evidência sorológica de infecção ativa por agente compatível com EI
Vasculares	Embolia séptica, infarto pulmonar, aneurisma micótico, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway
Imunológicos	Glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide positivo

*Agentes típicos: *Streptococcus* do grupo viridans, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*.

Podem existir, ainda, outras características que ajudam a definir a endocardite. Por esse motivo, é importante a avaliação de exames complementares de diagnóstico:

Radiografia de tórax	No acometimento de câmaras direitas, revela infiltrado pulmonar correspondente à embolização séptica.
Eletrocardiograma	O bloqueio atrioventricular pode estar presente em casos de complicações como abscessos.
Fundo de olho	Avalia sinais periféricos da EI (manchas de Roth).
Tomografia de crânio	Avalia comprometimento neurológico por embolização.
Angiografia cerebral	Pesquisa aneurismas micóticos.

4. Tratamento

- Os princípios da antibioticoterapia estão na Tabela a seguir;
- A febre associada à EI resolve-se em 5 a 7 dias após o início do tratamento antimicrobiano;
- O tempo médio de terapia é de 4 a 6 semanas;
- Febre que dura mais de 7 dias: avaliar possíveis complicações como abscesso perivalvar e abscesso esplênico.

Antibioticoterapia na endocardite	
Terapia empírica	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente grave: <ul style="list-style-type: none"> - Válvula nativa ou prótese valvar implantada há mais de 12 meses: <ul style="list-style-type: none"> * Penicilina G cristalina 3 a 4 milhões, 4/4h, ou ampicilina +; * Oxacilina 2g, 4/4h, 4 a 6 semanas +; * Gentamicina 1mg/kg, 3x/24h, 2 semanas. - Prótese valvar implantada há menos de 12 meses: <ul style="list-style-type: none"> * Vancomicina 15mg/kg, 2x/24h, 6 semanas +; * Gentamicina 1mg/kg, 3x/24h, 2 semanas +; * Cefepima 6g, 3x/24h, 6 semanas; * Rifampicina 900mg, 3x/24h, 6 semanas.

Antibioticoterapia na endocardite

Endocardite aguda	<i>S. aureus</i> : oxacilina
Endocardite subaguda	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus viridans</i>: penicilina ou ceftriaxona + gentamicina; - <i>S. pneumoniae</i> e <i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos do grupo A: penicilina ou ceftriaxona; - <i>Enterococcus</i>: penicilina + gentamicina, ou ampicilina + gentamicina ou vancomicina + gentamicina; em pacientes com insuficiência renal é atualmente opção: ceftriaxona + ampicilina (poupando do uso do aminoglicosídeo); - <i>S. aureus</i>: oxacilina associada ou não a gentamicina, ou vancomicina para casos resistentes; - <i>S. epidermidis</i>: oxacilina ou vancomicina + gentamicina + rifampicina; - HACEK: ceftriaxona ou ampicilina + gentamicina.

Tratamento cirúrgico

Recomendações maiores

- Insuficiência cardíaca moderada a severa, por disfunção valvar;
- Deiscência parcial instável de válvula protética;
- Bacteriemia persistente, apesar da terapêutica;
- Endocardite por *S. aureus* em válvula protética com complicações intracardíacas;
- Febre persistente, não explicada (>10 dias) na endocardite de válvulas protéticas com hemoculturas negativas;
- Endocardite fúngica: refratária à terapia clínica, exige cirurgia.

Recomendações menores

- Extensão perivalvar da infecção;
- Endocardite por *S. aureus* refratária, envolvendo a válvula aórtica ou a mitral;
- Grande (>10mm) vegetação móvel, com risco de embolia;
- Febre persistente, não explicada (aproximadamente 10 dias) na endocardite de válvula nativa com hemoculturas negativas;
- Endocardite refratária ou recidivante por germes altamente resistentes (*Enterococcus*, Gram negativos, fungos).

5. Profilaxia

A profilaxia leva em conta o risco de endocardite e não é recomendada a pacientes de baixo risco (Tabela a seguir). Os procedimentos que podem cursar com bacteriemia e os esquemas recomendados estão nas próximas Tabelas. É preciso ter cuidado, pois houve alteração no consenso americano em 2007 sobre os pacientes que devem receber profilaxia e sobre os procedimentos que merecem tal medida. Ainda não saiu no Brasil nenhum documento oficial sobre o tema.

Lesões cardíacas que predispõem endocardite – indicação de profilaxia – em pacientes de alto risco

- Valvas protéticas;
- Endocardite prévia de valva nativa;
- Cardiopatias congênitas cianóticas não corrigidas (apenas as que envolvem cianose complexa):
 - Transposição de grandes vasos;
 - Tetralogia de Fallot;
 - Ventrículo único.
- Transplante cardíaco que desenvolve defeito valvar;
- Cardiopatias congênitas totalmente corrigidas com material protético (primeiros 6 meses após a cirurgia);
- Cardiopatias congênitas parcialmente corrigidas com defeito residual no local ou próximo a material protético.

Procedimentos que requerem profilaxia

Odontológicos	Procedimentos odontológicos com manipulação da gengiva
Respiratórios	Procedimentos invasivos e cirurgias do trato respiratório
Pele e partes moles	Cirurgias de pele e partes moles infectadas
Gastrintestinais	Sem mais indicação
Genitourinários	Sem mais indicação

Profilaxia

Procedimentos dentários e respiratórios

- Amoxicilina 2g VO, 1 hora antes;
- Ampicilina IM/IV, se incapaz de ingestão;
- Alergia a penicilina: clindamicina, cefalexina, azitromicina, claritromicina.

Recomendações para profilaxia antibiótica		
Procedimentos dentários, do trato respiratório e do esôfago		
Situações	Antibióticos	Regimes
Profilaxia geral	Amoxicilina ou ampicilina	2g ou 50mg/kg VO, 1 hora antes do procedimento, ou 2g (IM/IV) ou 50mg/kg, 30 minutos antes do procedimento
Alérgicos a penicilina	Clindamicina ou cefalexina	600mg ou 20mg/kg VO, 1 hora antes do procedimento, ou IM, 30 minutos antes do procedimento, ou 2g ou 50mg/kg VO, 1 hora antes do procedimento
Procedimentos gastrintestinais (exceto esôfago) e geniturinários		
Situações	Antibióticos	Regimes
Paciente de alto risco	Ampicilina + gentamicina	2g (IM/IV) ou 50mg/kg, 30 minutos antes do procedimento + 6 horas após o procedimento 1g ou 25mg/kg de ampicilina (ou amoxicilina 1g VO) + 1,5mg/kg (até 120mg) IM/IV, 30 minutos antes do procedimento

87

Neutropenia febril

1. Causas

A neutropenia pode ocorrer por 4 mecanismos:

- 1 - Diminuição da produção.
- 2 - Granulopoese ineficaz.
- 3 - Desvio para o endotélio vascular.
- 4 - Destrução periférica dos neutrófilos.

Causas de neutropenia	
Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> - Após quadros infecciosos, devido à redistribuição e/ou destruição dos neutrófilos; - Medicações como clozapina, tionamidas (usadas para tratar hipertireoidismo) e sulfas (especialmente a sulfassalazina), por destruição imunomediada dos neutrófilos; - Quimioterápicos, pelo mesmo motivo anterior; - Neutropenia cíclica, que ocorre em intervalos geralmente de 21 dias e se associa a infecções de cavidade oral.
Doenças autoimunes	Lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Felty (artrite reumatoide associada a esplenomegalia, adenomegalia e granulocitopenia)
Doenças congênitas	Síndrome de Chediak-Higashi (albinismo parcial e infecções recorrentes) ou síndrome de Shwachman-Diamond-Oski (insuficiência pancreática, disfunção medular e anormalidades esqueléticas como disostose metafísária)
Doenças da medula óssea	Anemia aplásica, mielodisplasia, leucemias e aplasia pura da série branca

Os pacientes com neutropenia benigna crônica ou hiperesplenismo algumas vezes passam vários meses com contagem de neutrófilos abaixo de $200/\text{mm}^3$ e permanecem livres de infecção. A neutropenia autoimune sem outras citopenias, que acontece no lúpus eritematoso sistêmico, também não tem indicação de tratamento. A maioria das neutropenias ocasionadas por medicações, normalmente, é revertida com a descontinuação do uso e, na maioria das vezes, é leve, exceto se acontece aplasia medular secundária.

2. Definições e epidemiologia

Neutropenia	Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células ou paciente com expectativa de queda na contagem de neutrófilos abaixo de 500 células. Desta forma, um paciente que esteja com 1.000 neutrófilos, mas que ainda vá atingir o valor mínimo (nadir da neutropenia) em 3 ou 4 dias, deve provavelmente ficar abaixo de 500 neutrófilos e, portanto, se apresentar febre, deve ser encarado como neutropênico febril. Neutropenia grave é aquela em que o paciente apresenta menos de 100 células/ mm^3 .
--------------------	---

Febre	Temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ isoladamente ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustentadamente por mais de 1 hora. As temperaturas axilares são as mais utilizadas no Brasil; no entanto, esse tipo de aferição é muito criticado por não conseguir aferir sempre a temperatura adequada. Quando esta for utilizada, considera-se persistente acima de $37,8^{\circ}\text{C}$ por mais de 1 hora. Temperatura retal não deve ser utilizada em pacientes com neutropenia, pelo risco de translocação bacteriana.
--------------	---

Entretanto, algumas considerações práticas devem ser feitas. Caso o paciente não tenha hemograma para a confirmação da neutropenia, ou a previsão de demora nos resultados desse exame seja maior do que 30 minutos, deverá ser considerado neutropênico se estiver entre o 10º e o 20º dia após a administração de quimioterapia, já que a maioria dos esquemas quimioterápicos utilizados atualmente leva à neutropenia com duração de 2 a 3 semanas. Caso ela não seja confirmada, pode ser reconsiderado o uso de antibióticos.

No Brasil, as infecções relacionadas ao cuidado com a saúde exibem predomínio de Gram negativos, apesar do recente aumento importante de *Staphylococcus coagulase-negativos*.

Os agentes etiológicos específicos causadores de infecção em neutropênicos, entretanto, apresentam grandes variações conforme a instituição. Por isso, é necessário verificar a prevalência e os perfis de resistência microbiana de cada instituição, a fim de adequar o esquema antibiótico inicial.

3. Manifestações clínicas

- A febre é a principal manifestação clínica, obviamente;
- Para avaliar sítios, deve-se realizar exame físico detalhado, ou seja, avaliar pele, cavidade oral, pulmão, períneo e região perianal, sítios de inserção de cateteres, fundo de olho, entre outros. O toque retal não é recomendado, em razão do risco de translocação bacteriana;
- De 30 a 50% dos pacientes ficam sem definição do foco infeccioso, mesmo após investigação;
- Sítios anatômicos primários: trato gastrintestinal, em que o dano quimioterápico nas mucosas comumente ocasiona infecções por organismos oportunistas, mas o sítio mais identificado de infecções ainda é o sistema respiratório.

4. Investigação diagnóstica

Os exames complementares são solicitados tanto para a definição de focos infecciosos como para a classificação da gravidade da doença. A classificação do risco constitui uma importante arma para o manejo clínico e modifica a conduta, verificando a necessidade de:

- Antibioticoterapia parenteral e internação hospitalar; ou
- Manejo ambulatorial com monitorização frequente; ou
- Internação em hospital-dia.

Exames iniciais na neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma: · Dosagem de eletrólitos; · Avaliação de funções renal e hepática; · Culturas colhidas antes da administração de antibióticos: hemoculturas (periférica e de cateter venoso central, caso presente), urocultura, coprocultura na presença de diarreia; · Radiografia de tórax deve ser solicitada mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios.
Exames iniciais complementares	Tomografias de cortes finos de pulmão e de seios da face: realizadas na investigação subsequente de paciente com neutropenia prolongada (superior a 7 dias) e/ou grave (neutrófilos <100 células/ mm^3) e persistência da febre a despeito de antibioticoterapia de amplo espectro

Achados de exame físico que sugerem investigação complementar específica

Ulcerações em cavidade oral	Gram, cultura, pesquisa de herpes-vírus e fungos e biópsia em casos específicos
Disfagia, odinofagia e queimação retroesternal	Endoscopia com pesquisa de herpes-vírus e citomegalovírus e pesquisa de fungos
Dor facial, celulite periorbital e descarga nasal	Culturas, tomografia de seios paranasais e, em caso de celulite periorbital, também tomografia de órbitas
Dor abdominal	Tomografia de abdome, fosfatase alcalina, bilirrubinas, aminotransferases, amilase e lipase

Achados de exame físico que sugerem investigação complementar específica

Dor perirretal	Inspeção perirretal (se possível, evitar toque retal); considerar tomografia pélvica
Diarreia	Coprocultura, pesquisa de toxina para <i>Clostridium difficile</i> nas fezes e protoparasitológico de fezes
Presença de acessos venosos	Culturas de secreção dos acessos e cultura de ponta de cateter
Infiltrados pulmonares	Pesquisa de antígeno urinário para <i>Legionella</i> , tomografia de tórax para definir melhor os infiltrados e lavado broncoalveolar em pacientes sem melhora imediata com terapia empírica
Infecções cutâneas	Aspirado, culturas e biópsia de acordo com o quadro; em caso de lesões vesiculares, pesquisa de varicela e herpes-vírus
Sintomas urinários	Urina I e urocultura
Sintomas neurológicos	Tomografia ou ressonância de encéfalo e punção lombar após tomografia

A - Investigação de infecções fúngicas invasivas

- Após 1 semana de neutropenia, o risco de infecção fúngica é alto. Por isso, paciente de alto risco é o que tem neutropenia acima de 7 dias;
- Cateter venoso central, uso prévio de fluconazol profilático e mucosite são fatores de risco para candidemia;
- Na falta de frascos de hemoculturas específicos para fungos, lembrar que pode haver crescimento de *Candida* em frascos de aeróbios;
- *C. parapsilosis* tem sua incidência aumentada em uso de cateteres de longa permanência (*port-a-cath*);
- Aspergilose é uma doença fúngica mais comum em leucemias, sendo esse fungo causador de maior mortalidade entre as infecções fúngicas.

A tomografia computadorizada tem papel fundamental para o diagnóstico das infecções fúngicas pulmonares e sinusais nesses pacientes.

As principais alterações tomográficas encontradas nas pneumonias por fungos filamentosos em pacientes neutropênicos são nódulos e/ou massas, consolidações e opacidades “em vidro fosco”. Os nódulos podem estar associados a um halo com atenuação “em vidro fosco” (sinal do halo) e frequentemente apresentam áreas de escavação (sinal do ar crescente).

Marcadores utilizados para detecção de infecção fúngica invasiva	<ul style="list-style-type: none"> - DNA do <i>Aspergillus</i> sp. detectado por PCR em tempo real; - Beta-1,3-D-glucana; - Galactomanana (amplamente utilizada e disponível).
--	---

B - Monitorização de infecção por citomegalovírus

- Mecanismo de infecção: reativação do vírus, que fica latente após a infecção inicial que ocorre na infância;
- A infecção pode manifestar-se a partir de infecção primária – quando um receptor IgG negativo recebe o enxerto de um doador IgG positivo – ou, mais frequentemente, por reativação de infecção latente;
- Sítios de acometimento visceral mais frequentes: o pulmão e o trato gastrintestinal;
- A infecção ativa por citomegalovírus (CMV) retarda a pega medular e aumenta a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro;
- Métodos de monitorização da replicação do CMV:
 - Antigenemia: identifica células polimorfonucleares do sangue periférico que expressam o antígeno pp65 do CMV;
 - PCR em tempo real para CMV: mais sensível do que a antigenemia, boa para pacientes com neutropenia importante (abaixo de 100 células/mm³).

5. Classificação do episódio

Febre de origem indeterminada	As culturas são negativas, e nenhum foco infeccioso clínico é identificado. Cerca de metade dos episódios é classificada como febre de origem indeterminada. Aqui estão incluídos desde casos de infecção oculta até casos de febre não infecciosa, relacionada à doença de base ou à infusão de medicações ou hemoderivados.
-------------------------------	---

Infecção clinicamente documentada	Estão incluídas as pneumonias e as infecções do trato urinário ou gastrintestinal, sem confirmação microbiológica.
Infecção microbiologicamente documentada	Incluídas as infecções com recuperação de um agente etiológico. As mais frequentes são as infecções primárias da corrente sanguínea, em até 30% dos casos.

6. Estratificação de risco

Definição de pacientes com alto risco em neutropenia febril

- Neutropenia grave (<100 neutrófilos) ocorrendo ou com previsão de ocorrência;
- Neutropenia prolongada (>7 dias);
- Manifestações clínicas indicativas de gravidade:
 - Sinais de instabilidade hemodinâmica;
 - Sintomatologia respiratória grave (infiltrado recente ou quadro respiratório grave com hipoxemia);
 - Alterações do nível de consciência ou neurológicas;
 - Mucosite;
 - Dor abdominal importante com ou sem diarreia;
 - Insuficiência renal ou hepática;
 - Infecção de cateter central.

Somente podem ser considerados de baixo risco os pacientes que provavelmente terão a neutropenia resolvida em menos de 7 dias e que não apresentem nenhuma das condições mórbidas enumeradas. Esses são elegíveis para terapia ambulatorial e, eventualmente, drogas por via oral.

A escala da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) atribui pesos a determinados aspectos clínicos e laboratoriais e classifica em baixo risco os indivíduos que atingem pontuação superior a 21. A maior crítica da escala da MASCC realizada pelo *Guideline of Febrile Neutropenia* 2011 é que ela não leva em consideração o tempo de neutropenia, fator importante na gravidade dos pacientes se mais de 7 dias, assim como de infecções por fungos e vírus.

Critérios de MASCC:

Características	Pontos
Comprometimento do estado geral ausente ou leve*	5
Comprometimento do estado geral moderado*	3
Ausência de hipotensão (pressão arterial sistêmica >90mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou doença maligna hematológica sem infecção fúngica pregressa	4
Ausência de desidratação com indicação de reposição parenteral	3
Paciente não internado	3
Idade <60 anos	2

*As pontuações não são cumulativas.

Fatores que envolvem menor risco na neutropenia febril

- Neutrófilos $\geq 100/\text{mm}^3$;
- Monócitos $\geq 100/\text{mm}^3$;
- Radiografia de tórax normal;
- Resultados normais, ou próximos do normal, de funções hepática e renal;
- Neutropenia com duração <7 dias;
- Expectativa de resolução de neutropenia em menos de 10 dias;
- Ausência de infecção de cateter venoso;
- Evidência precoce de recuperação da medula óssea;
- Malignidade em remissão;
- Pico febril $<39^\circ\text{C}$;
- Ausência de alterações neurológicas ou mentais;
- Ausência de comprometimento do estado geral;
- Ausência de dor abdominal;
- Ausência de comorbidades.

7. Tratamento

A - Pacientes de baixo risco

Terapia oral com ciprofloxacino e amoxicilina-clavulanato pode ser feita a neutropênicos de baixo risco, assintomáticos, com neutrófilos acima de $500/\text{mm}^3$ e que não apresentem contraindicações a tal tratamento (náuseas, vômitos ou mucosite), desde que haja estrutura apropriada de seguimento, podendo ou não ser precedida por período mínimo de 72 horas de antibioticoterapia intravenosa hospitalar ou em hospital-dia.

B - Pacientes de alto risco

A terapia empírica inicial deve conter um antibiótico ou a combinação de antibióticos com boa atividade contra bacilos Gram negativos e *Pseudomonas*.

Podem ser utilizadas: cefalosporina de 4^a geração (cefepima), piperacilina-tazobactam ou carbapenêmico (imipeném ou meropeném), dependendo da padronização de cada instituição.

A associação de vancomicina ou de outro antimicrobiano ativo contra Gram positivos à terapia inicial (teicoplanina, linezolid) deve ser utilizada em casos específicos.

Indicações de adição de antimicrobiano ativo contra Gram positivos à terapia empírica inicial

- Instabilidade hemodinâmica ou outra evidência de sepse grave;
- Pneumonia documentada radiograficamente;
- Hemocultura positiva para bactéria Gram positiva, antes que estejam disponíveis a identificação final e o teste de sensibilidade;
- Suspeita clínica ou evidência de infecção relacionada a cateter;
- Infecção de pele e partes moles em qualquer local;
- Colonização prévia documentada por MRSA, VRE ou PRSP;
- Mucosite grave, se tiver sido usada uma quinolona para profilaxia antimicrobiana, e a droga escolhida para terapia inicial seja ceftazidima (risco aumentado de bacteriemia por *Streptococcus* resistentes).

MRSA: Staphylococcus aureus meticilinorresistente; VRE: Enterococcus vancomicinorresistente; PRSP: Streptococcus pneumoniae penicilinorresistente.

A antibioticoterapia (ATB) deve ser reavaliada objetivamente, sempre que se têm achados novos, ou, empiricamente, a cada 24 horas a partir do 3º dia de internação.

Reavaliação objetiva e empírica da ATB:

		3º dia	4º dia	5º dia
Afebril	Sem foco	Manter ATB por, no mínimo, 5 dias afebril, retirar antibiótico caso culturas negativas e neutrófilo $>500/\text{mm}^3$ por, no mínimo, 2 dias consecutivos.	Manter ATB até completar 5 dias afebril, contados a partir do 2º dia consecutivo com neutrófilo $>500/\text{mm}^3$.	Manter ATB por, no mínimo, 5 dias afebril e neutrófilo $>500/\text{mm}^3$ por, no mínimo, 2 dias consecutivos.
	Com foco	<ul style="list-style-type: none"> - Ampliar ATB, de acordo com o antibiograma; - Manter ATB por tempo adequado para tratamento do foco. 		
Febril	Sem foco	<ul style="list-style-type: none"> - Se instável, introduzir carbapenêmico; - Se estável, aguardar 24 horas e, se persistir febril, introduzir carbapenêmico; - Radiografia de tórax, rever culturas; - Caso neutropenia >5 dias, considerar infecção fúngica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Caso ainda não esteja utilizando, introduzir vancomicina; - Analisar causas da falha terapêutica, radiografia de tórax, considerar infecção fúngica e pesquisa de foco fechado*. 	<ul style="list-style-type: none"> - Introduzir 3 a 5mg/kg de anfotericina B lipossomal ou 1mg/kg/d de anfotericina B desoxicolato; - Analisar causas da falha terapêutica, considerar pesquisa de foco fechado, contatar hematologista ou infectologista.
	Com foco	<ul style="list-style-type: none"> - Ampliar ATB, de acordo com antibiograma; - Manter ATB por tempo adequado para tratamento do foco. 		

* Pesquisar foco fechado com tomografia de seios da face e de pulmão.

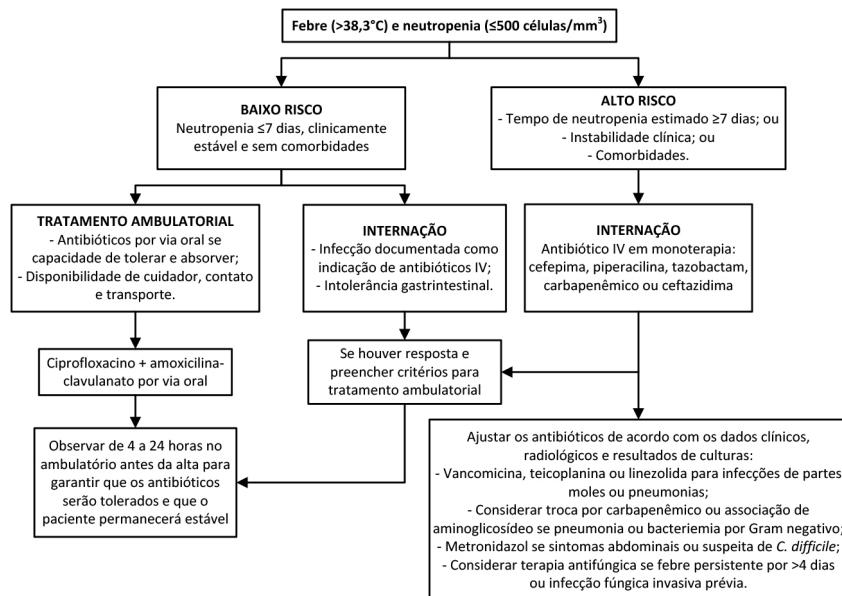


Figura 1 - Tratamento

Infecção fúngica:

- 1^a opção: equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina);
- 2^a opção: azólicos mais novos, como o voriconazol;
- 3^a opção: a anfotericina lipossomal (antes considerada a 1^a opção). Essa mudança ocorreu pela boa ação das equinocandinas contra *Candida*.

Se suspeita de aspergilose, o voriconazol passa a ser a droga de 1^a escolha. Entre as equinocandinas, apenas a caspofungina tem trabalhos que permitem o seu uso contra o *Aspergillus* spp.

Também faz diferença se o paciente fazia uso de fluconazol ou não, e, ainda, se existe infecção fúngica suspeita (nesse caso, a terapia deve sempre ser guiada para o fungo investigado).

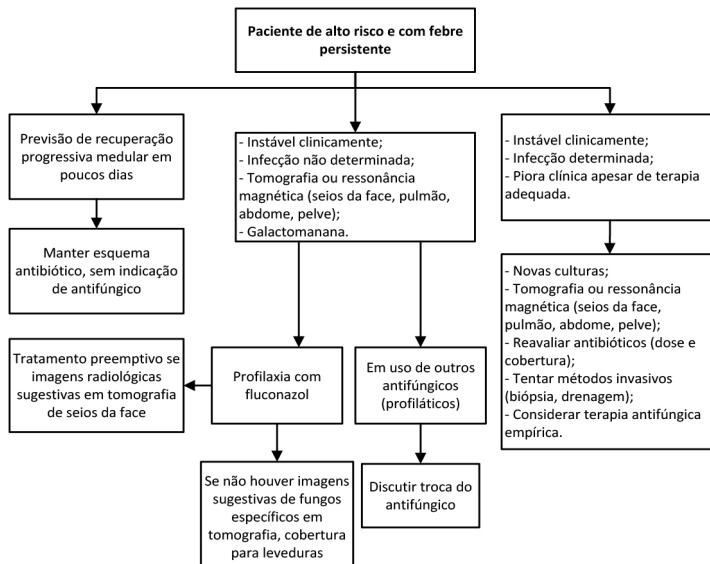


Figura 2 - Uso de antifungicos em pacientes com neutropenia febril: notar que a terapia poderá ser preemptiva de acordo com o resultado dos exames solicitados, caso haja suspeita de infecção fúngica específica (por exemplo, aspergilose)

C - Uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos

O Granulokine®, ou G-CSF, é um fator hematopoético específico da linhagem de granulócitos. Seu efeito primário é transformar as unidades formadoras de colônias de granulócitos em leucócitos polimorfonucleares diferenciados.

O uso dessa medicação pode ser realizado em 3 circunstâncias clínicas diferentes:

1 - Profilaxia primária: antes da quimioterapia, em pacientes com alto risco de neutropenia febril.

2 - Profilaxia secundária.

3 - Tratamento dos pacientes com neutropenia febril.

88

Infecção hospitalar

1. Introdução

As infecções hospitalares possuem características próprias, que levam a quadros específicos. A Tabela a seguir discute algumas destas características:

Perfil microbiológico	O paciente no ambiente hospitalar entra em contato com micro-organismos que sofrem ininterruptamente ação de antibióticos. Portanto, a colonização de pele e mucosas é feita com bactérias de perfil mais agressivo e baixa suscetibilidade aos antimicrobianos comumente utilizados na comunidade.
Perfil da população internada	O paciente com necessidade de internação já se apresenta naturalmente debilitado (seja por uma cirurgia, seja por um tumor, ou qualquer outra doença associada). A implicação prática é que a resposta imunológica não vai ser tão efetiva quanto a de um paciente comunitário.
Mecanismos iatrogênicos de invasão	O paciente hospitalar é normalmente invadido de diversas formas em nome de um tratamento clínico ou cirúrgico. Além de cortes de cirurgia, sondas, drenos e acessos centrais, um simples acesso pode levar a infecção hospitalar, como uma flebite. A simples quebra da barreira natural de proteção que temos (a pele) é grande causa de infecção dentro do hospital.

2. Pneumonia hospitalar

A - Definição

Pneumonia hospitalar (PNMH)	É aquela que ocorre após 48 horas da admissão hospitalar, geralmente tratada na unidade de internação (enfermaria/apartamento), não se relacionando a intubação endotraqueal e ventilação mecânica; podendo, entretanto, ser encaminhada para tratamento em unidade de terapia intensiva, quando se apresenta ou evolui de forma grave. Dentro desse conceito, deve ser considerado o tempo de incubação médio característico de cada germe.
Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM)	É aquela que surge de 48 a 72 horas após intubação endotraqueal e instituição de ventilação mecânica invasiva.

Entretanto, atualmente existe classificação mais recente e adequada para as infecções do trato respiratório em pacientes internados:

PNMH (sem necessidade de ventilação mecânica)	- Ocorre após 48 horas de internação em qualquer paciente. <i>Grosso modo</i> , os outros tipos de pneumonia são também hospitalares; - Esse perfil de pneumonia é subdividido em: · Precoce: quando ocorre até o 5º dia de internação; · Tardia: quando ocorre a partir do 5º dia de internação.
PAVM	Nesse caso, além de ser uma PNMH, o paciente deve estar intubado em ventilação mecânica por, no mínimo, 48 horas. Portanto, se a pneumonia aparecer após as 48 horas iniciais, será considerada PAVM.

Traqueobronquite no ambiente hospitalar	O paciente asmático/com doença pulmonar obstrutiva crônica pode não apresentar imagem pulmonar, mas pode desenvolver infecções bacterianas altas em traqueia, com gravidade, pela dispneia. Também pode ocorrer em pacientes que passaram por longos períodos de intubação e se mantêm secretivos.
Pneumonia de institucionalizados (relacionada ao cuidado em saúde)	Esse perfil de infecção ocorrerá sempre após 48 horas de internação, pois o perfil do paciente é viver com outros pacientes, em ambiente hospitalizado. Apesar de não haver a mesma agressividade que há em relação ao paciente em ambiente hospitalar tradicional, o paciente institucionalizado responde mal ao tratamento, caso seja realizado com antibióticos para pneumonia adquirida na comunidade.

Fatores de risco mais frequentes para aquisição de PNMH

- Idade >50 anos (com a maior mortalidade entre idosos acima de 70 anos);
- *Diabetes mellitus*;
- Asma;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Quadros neurológicos (acidente vascular cerebral, doenças neurológicas degenerativas etc.);
- Doenças reumatológicas (colagenoses principalmente).

As bactérias mais frequentemente associadas à infecção hospitalar são as Gram negativas com resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados normalmente por via oral. A Tabela a seguir sintetiza estas bactérias:

Causadores de PNMH mais frequentes	Observações
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente dos Gram negativos; - Em torno de 20% das PNMHs; - Agente mais frequente em PAVMs.
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente entre Gram positivos; - Em torno de 25% das PNMHs.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	As enterobactérias correspondem à metade dos casos de PNMH, quando se somam todas as bactérias dessa classe.
<i>Escherichia coli</i>	As enterobactérias correspondem à metade dos casos de PNMH.
Anaeróbios: essencialmente <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> e <i>Fusobacterium</i> (os 3 mais frequentes nesta ordem)	São anaeróbios que habitam a boca e facilitados se os dentes estão em péssimo estado de conservação.
<i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Na pneumonia comunitária, é o principal causador; - Não passa de 10%.
<i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cada vez menos visto, dada a vacinação; - Mais comum na pneumonia comunitária do que na PNMH.
<i>Acinetobacter</i> spp.	É muito frequente em pacientes com PAVM.
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente MRSA; - Apesar de ser muitas vezes contaminante, em pacientes imunodeprimidos ou em cuidados intensivos pode ser causador de PNMH.

B - Medidas de prevenção

- Elevação do decúbito em 30 a 45°: medida mais importante em pacientes de risco, por ser a de custo mais baixo;
- Manutenção da pressão de cuff orotraqueal entre 25 e 30cmH₂O (para evitar aspiração e lesão de traqueia);
- Despertar diário e avaliação da possibilidade de extubação de pacientes em ventilação mecânica todos os dias, para minimizar o tempo de invasão das vias aéreas;
- Uso de ventilação não invasiva em casos com indicação, para evitar intubação orotraqueal (edema agudo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, imunodeprimidos);
- Lavagem das mãos e correta higienização antes e depois de qualquer manipulação do paciente.

C - Quadro clínico

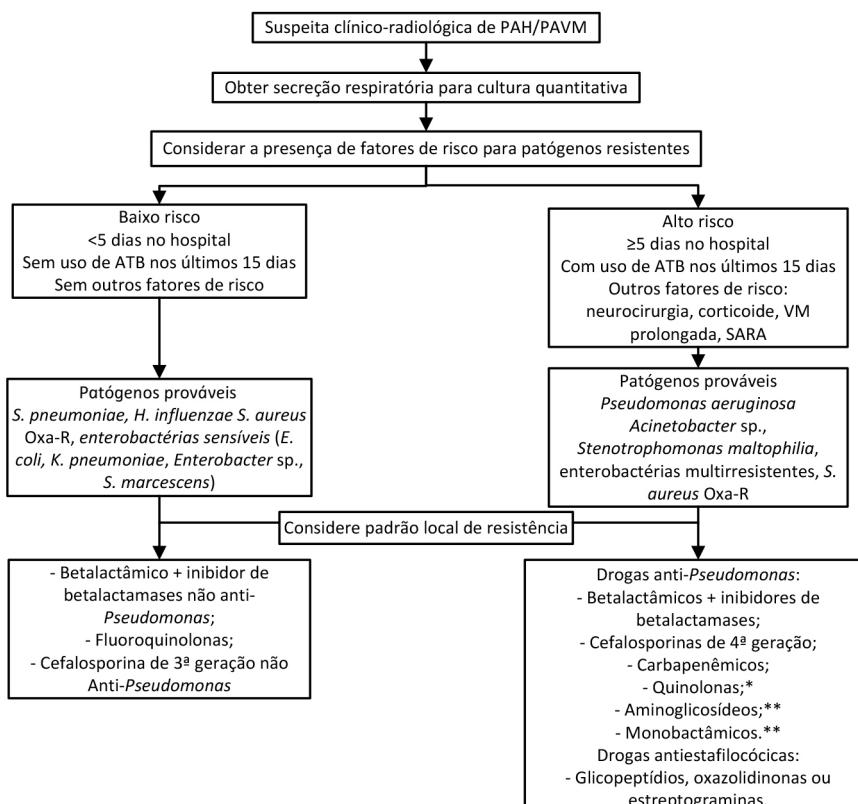
Diagnóstico de PNMH

- Aparecimento de infiltrado pulmonar novo ou progressivo, no raio x de tórax;
- Presença de sinais e alterações laboratoriais:
 - Febre definida por temperatura >38°C;
 - Leucocitose (>10.000/mm³) ou leucopenia (<4.000/mm³);
 - Secreção traqueal purulenta.

D - Tratamento

- Antibiótico inicial empírico e adaptado aos padrões locais de resistência microbiana;
- A duração do tratamento deve ser a mínima possível. Um regime de 7 a 14 dias de tratamento é recomendado pela maioria dos autores.

Recomendações	
PAVM de início precoce	Para os principais germes (<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e Gram negativos, como <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>Proteus spp.</i>), administra-se cefalosporina de 3ª geração ou quinolona respiratória.
PAVM tardia ou de alto risco	Micro-organismos resistentes, especialmente se houve uso prévio de antibióticos de largo espectro e tempo de ventilação mecânica >7 dias (<i>P. aeruginosa</i> , MRSA, <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>), aminoglicosídeo associado a cefalosporina de 4ª geração ou quinolona ou carbapenêmicos. Vancomicina ou outra terapêutica anti-MRSA deve ser adicionada em caso de suspeita clínica ou em pacientes com instabilidade hemodinâmica. Pacientes com risco de <i>Legionella</i> devem receber macrolídeo.



* Quinolona anti-*Pseudomonas*: ciprofloxacino

** Aminoglicosídeos e monobactâmicos não devem ser usados isoladamente. Aminoglicosídeos devem ser evitados em idosos e aqueles com disfunção renal.

ATB: antibiótico

VM: Ventilação Mecânica

SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

Oxa-R: oxacilinorresistente

Figura 1 - Conduta em pacientes com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica

A Tabela a seguir resume as principais drogas que podem ser usadas em tratamento de pneumonia, de acordo com a sua classificação e o uso prévio de antimicrobianos ou não. Lembre-se, no entanto, de que estes antibióticos devem ser dirigidos para a flora de cada hospital e estas recomendações são apenas gerais.

Antibioticoterapia para pneumonia relacionada à assistência à saúde (inclui PAVM)				
Momento do diagnóstico clínico-radiológico	Sem uso prévio de ATB		Com uso prévio de ATB	
	Estável	Piora hemodinâmica e/ou respiratória	Estável	Piora hemodinâmica e/ou respiratória
Precoce (<5 dias de ventilação mecânica)	- Ceftriaxona 1g, 12/12h; ou - Levofloxacino 750mg, 1x/d; ou - Moxifloxacino 400mg, 1x/d.	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV, 8/8h + cobertura de MRSA*: vancomicina 1g IV, 12/12h.	- Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV, 8/8h.	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Carbenêmico: imipeném 500mg IV, 6/6h, por exemplo, + MRSA*: vancomicina 1g e IV, 12/12h, por exemplo.
Tardio (>5 dias de ventilação mecânica)	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV, 8/8h.	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Carbenêmico: imipeném 500mg IV, 6/6h, por exemplo, + MRSA*.	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Carbenêmico: imipeném 500mg IV, 6/6h, por exemplo, + MRSA*.	- Ceftazidima 2g IV, 8/8h; ou - Cefepima 2g IV, 8/8h; ou - Carbenêmico: imipeném 500mg IV, 6/6h, por exemplo, + MRSA*.

Observação: se houver suspeita de aspiração, considerar tratamento com clindamicina ou metronidazol se o esquema prescrito não contempla anaeróbios.

* Cobertura para *S. aureus* resistente a oxacilina (vancomicina ou teicoplanina ou linezolida).

3. Infecções fúngicas

A - Fatores de risco

- Uso de cateteres e sondas;
- Neoplasias, AIDS, diabetes;
- Nutrição parenteral;
- Transplantados e submetidos a cirurgias de grande porte (principalmente abdominais);
- Uso de corticosteroides, antibioticoterapia de amplo espectro e bloqueadores H2;
- Desnutrição, alcoolismo e uso de drogas;
- Neutropenia;
- Internação prolongada ou em unidade de terapia intensiva.

B - Candidíase

- É o 4º agente mais comum em hemoculturas de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos;
- A mortalidade atribuída à candidemia é de 40%;
- São espécies de maior relevância: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. krusei*;
- As infecções mais frequentes são: da orofaringe, dos tratos gastrintestinal e geniturinário, e a disseminada.

a) Tipos de candidíase

Esofagite	Diz respeito a erosões e ulcerações no esôfago distal, que se manifestam por dor retroesternal, disfagia e odinofagia ou são assintomáticas. É comum a associação a monilíase oral.
Candidíase invasiva	De incidência crescente em pacientes críticos, com grande mortalidade atribuída. A forma mais frequente é a candidemia, que se apresenta clinicamente com sepse, em geral de rápida evolução para choque séptico. São fatores de risco: uso prolongado de antibióticos bacterianos; presença de cateter venoso central; cirurgia abdominal, principalmente quando há transecção do trato gastrintestinal; hiperalimentação e nutrição parenteral; neutropenia, sobretudo quando o tratamento quimioterápico implica mucosite do trato gastrintestinal; permanência por tempo prolongado em UTI; recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso, especialmente quando há ruptura precoce e prolongada de membranas.

Embolização séptica	Ocorre em até 10% dos casos e é mais frequente nas infecções por <i>Candida tropicalis</i> . Tem distribuição difusa e apresenta-se com micronódulos avermelhados ou com pequenas pápulas violáceas de base hiperemizada.
Endoftalmite	É uma complicação conhecida nesses pacientes. As lesões de retina são identificadas em exame de rotina na maioria dos casos.
Endocardite	Deve-se suspeitar quando há episódios de grandes embolias, grandes vegetações visualizadas no ecocardiograma ou endoftalmite em pacientes com epidemiologia para endocardite por fungos – imunodeprimidos, sobretudo em uso de cateter venoso central. Hemoculturas negativas não afastam endocardite por fungos.
Infecções do trato urinário	<i>Candida</i> também causa infecção do trato geniturinário e coloniza a urina de pacientes em uso de antibióticos, dos diabéticos ou de indivíduos em uso de sondas vesicais. Quando há colonização assintomática, não há necessidade de tratamento. Normalmente, com a remoção do cateter, a descontinuação dos antibióticos e o controle do diabetes, há resolução da candidúria.

b) Tratamento

- O tratamento das candidemias segue recomendações internacionais para pacientes internados. O uso de equinocandinas é a 1ª opção para o tratamento de infecções sanguíneas por fungos. Desta forma, podem ser utilizadas caspofungina, micafungina ou anidulafungina como 1ª opção. O fluconazol ainda é opção para *Candida albicans* e para os pacientes que apresentam infecção urinária. A anfotericina é reservada para infecções urinárias graves ou por *Candida* não *albicans*.

4. Infecção relacionada a cateter venoso

A formação de biofilmes nas superfícies dos cateteres é uma questão central na patogênese.

A - Definições

Colonização do cateter	Crescimento de 15 ou mais Unidades Formadoras de Colônia (UFCs) em cultura semiquantitativa ou de 1.000 ou mais UFCs em cultura quantitativa de um segmento proximal ou distal do cateter, sem sintomatologia
Infecção do ponto de inserção	Presença de eritema, hipersensibilidade, área endurada ou purulência em uma extensão de até 2cm da pele em torno do cateter
Infecção do túnel subcutâneo	Presença de eritema, enduração, sensibilidade aumentada nos tecidos subjacentes ao cateter e a mais de 2cm do orifício de saída deste
Infecção da bolsa subcutânea	Presença de eritema e necrose da pele sobre o reservatório de um cateter totalmente implantável ou exsudato purulento na bolsa subcutânea contendo o reservatório
Sepse relacionada ao cateter	Isolamento do mesmo organismo de segmento do cateter por meio de cultura semiquantitativa ou quantitativa e do sangue (preferencialmente de uma veia periférica) em um paciente com sintomatologia de sepse e nenhuma outra fonte evidente de infecção (na ausência de confirmação laboratorial, a melhora do quadro após a remoção do cateter considerada evidência indireta de sepse relacionada a este)
Sepse relacionada ao fluido de infusão	Isolamento no fluido infundido do agente associado ao quadro séptico

B - Patogênese

Os 4 mecanismos fisiopatológicos

- 1 - Migração dos micro-organismos por meio do orifício cutâneo de inserção do cateter.
- 2 - Contaminação da conexão.
- 3 - Contaminação do líquido de infusão.
- 4 - Contaminação do cateter via hematogênica.

C - Diagnóstico

Agentes: *Staphylococcus*, bacilos Gram negativos aeróbicos e *Candida* spp.

A flora característica que migra para a superfície do cateter da pele inclui *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Staphylococcus aureus* e nosocomiais como *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* e *Candida*. Caso fossem ser classificados por frequência de aparecimento, os agentes causadores seriam:



1º	<i>Staphylococcus aureus</i>
2º	<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> (1º causador em vários hospitais)
3º	Bacilos Gram negativos (secundários de outros focos)
4º	<i>Candida spp.</i>

O diagnóstico de infecção de cateter é feito da seguinte maneira:

- O mesmo micro-organismo deve crescer na cultura da ponta do cateter e em pelo menos 1 amostra de sangue periférico; ou
- O mesmo micro-organismo deve crescer em pelo menos 2 amostras (1 do cateter e outra do sangue periférico), respeitando o critério quantitativo ou de diferença do tempo de positivação. O critério quantitativo para cultura semiquantitativa é de >15 UFC/mL e para cultura quantitativa é $>10^2$ UFC/mL. A contagem de colônias da ponta do cateter ≥ 3 vezes da veia periférica também define o diagnóstico. O critério diferença de tempo compara os registros do tempo de crescimento das culturas de sangue periférico e do cateter. Se a cultura do cateter positivou 2 horas ou mais antes da periférica, considera-se o exame positivo.

D - Culturas

- Culturas qualitativas têm altos índices de falsa positividade, devendo ser desencorajadas;
- Crescimento de 15 ou mais UFCs após 24 horas é diagnóstico de colonização (sinais locais e sistêmicos ausentes), infecção local relacionada ao cateter (presença de sinais locais) ou sepse relacionada ao cateter (mesmo patógeno isolado no cateter e no sangue periférico, sinais sistêmicos);
- Método quantitativo: o crescimento de 1.000 ou mais UFCs caracteriza a colonização ou a infecção relacionada ao cateter, dependendo de outros dados clínicos e laboratoriais;
- Hemocultura qualitativa colhida em 2 ou 3 amostras de 10mL: o isolamento do mesmo patógeno no sangue periférico corrobora a sepse relacionada ao cateter.

E - Tratamento

- Remoção do cateter e troca de sítio são o ideal; se for necessária a permanência, cultivar a ponta e direcionar a antibioticoterapia de acordo com o resultado;
- Cobertura do gênero *Staphylococcus* (coagulase-negativo e *aureus*), optando geralmente pela vancomicina; modificar antibioticoterapia empírica, se necessário, após resultados de cultura;
- Constatação de fungemia, notadamente *Candida albicans*, pode requerer a utilização de anfotericina B, fluconazol ou equinocandina (caspofungina ou anidulafungina);
- Curativo: não oclusivo, troca diária ou a qualquer sinal de umidade;
- Pode ser considerada *lock*-terapia (manutenção e oclusão do cateter com solução de antimicrobiano no lúmen) nos cateteres de longa permanência, em casos selecionados não complicados;
- Devem ser investigadas complicações, como endocardite e trombose séptica, em pacientes que não apresentarem melhora clínica após 3 dias da remoção do cateter e antibioticoterapia adequada e/ou hemoculturas persistentemente positivas.

Na infecção associada a cateteres, é importante definir as medidas que serão tomadas com o dispositivo invasivo, além do uso de antimicrobianos:

- Cateter de curta permanência: remoção, troca de sítio de punção e antibioticoterapia por 7 a 14 dias (a exceção é a infecção por *Staphylococcus coagulase-negativo*, na qual o cateter pode ser mantido, utilizando-se antibioticoterapia sistêmica associada à terapia antimicrobiana em sistema fechado);
- Cateter de longa permanência: removidos em caso de sepse grave, tromboflebite supurativa, endocardite, bactériemia persistente após 72 horas de antibiótico, infecção por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, fungo e micobactéria.

Cuidados com cateteres e conexões

- Cateter venoso periférico: trocar a cada 48 a 72 horas, para diminuir risco de flebite. Remover em 24 horas cateteres inseridos em emergências. Remover quando houver sinais de flebite;
- Cateter arterial: remover em 5 a 7 dias;
- Cateter venoso central: não trocar rotineiramente; trocar na suspeita de infecção sem sinais locais; remover se se constatar colonização; remover cateter de artéria pulmonar em 4 a 5 dias; remover cateter introdutor em 4 a 5 dias;

Cuidados com cateteres e conexões

- Sistema de infusão: não trocar em intervalos <72 horas;
- Sangue e hemoderivados: trocar conexão a cada 24 horas;
- Emulsão lipídica isolada: correr em até 12 horas;
- Usar solução de heparina com soro fisiológico, e não glicose;
- Reduzir o número de conexões;
- Preferir sistemas fechados;
- Usar álcool para desinfecção da conexão.

5. Infecção do trato urinário em ambiente hospitalar

Trata-se da infecção hospitalar mais frequente, correspondendo entre 45 e 55%. Em geral, indolente, mas apresenta importante mortalidade entre crianças e idosos internados.

Como a principal causa de Infecção do Trato Urinário Hospitalar (ITUH) é a sondagem vesical de demora, devem ser lembradas as indicações de sua passagem:

- Monitorização de débito urinário em pacientes graves (transplantados, cirurgias cardíacas, sepse grave);
- Retenção urinária (medicamentosa ou por bexiga neurogênica);
- Irrigação da bexiga em hematúrias;
- Obstrução mecânica do fluxo urinário (tumores);
- Pré-operatório (cirurgias longas, urológicas, ginecológicas);
- Medida de conforto para pacientes terminais;
- Evitar agravamento de úlceras de pressão pela maceração da pele, se nenhum outro método puder ser utilizado (questionável);
- Pacientes que devem permanecer imóveis (fraturas complexas, pacientes gravíssimos imobilizáveis).

Os agentes mais frequentes de ITU estão listados a seguir:

Em ordem de frequência

ITU comunitária

- *E. coli* mais frequente; 70 a 80% dos casos;
- *Staphylococcus saprophyticus*;
- *Proteus* spp.;
- *Klebsiella* spp.;
- *Enterococcus faecalis*.

ITUH

- *E. coli* mais frequente; 40 a 50% dos casos;
- *Proteus* sp.;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Klebsiella* sp.;
- *Enterobacter* sp.;
- *Enterococcus faecalis*;
- *Candida* spp.*.

* Quando consideradas as ITUHs apenas relacionadas ao cateter vesical de demora, as infecções por *Candida* spp. passam a ser a 2^a causa de infecção (até 30% desses pacientes), atrás apenas da *E. coli*.

O diagnóstico da ITUH mais utilizado é avaliado pelos critérios do Centers for Disease Control. Dois tipos de definição podem ser utilizados:

1^a forma de diagnosticar ITUH

- Paciente com, pelo menos, 1 dos sinais ou sintomas sem nenhuma causa reconhecida:
 - Febre >38°C;
 - Urgência miccional;
 - Aumento na frequência das micções;
 - Disúria;
 - Dor suprapúbica.

Associado a

Cultura positiva de urina: é definida como $>10^5$ micro-organismos por mL de urina, desde que não apresente mais de 2 espécies ao mesmo tempo.

2ª forma de diagnosticar ITUH

- Paciente com, pelo menos, 2 dos seguintes sinais ou sintomas sem nenhuma outra causa definida:
 - Febre >38°C;
 - Urgência miccional;
 - Aumento na frequência das micções;
 - Disúria;
 - Dor suprapúbica.

E associação a, pelo menos, 1 dos sintomas a seguir:

- Piúria (definida como mais de 10.000 leucócitos na urina e nitrato positivo);
- Gram com presença de micro-organismos típicos;
- Pelo menos 2 culturas de urina com mais de 100UFCs com micro-organismos sugestivos (que não sejam normalmente colonizantes);
- Acima de 10⁵UFCs em cultura de urina em pacientes tratados com antibioticoterapia específica para ITUH.

Também é aceita a notificação de ITUH quando o médico faz o diagnóstico ou quando o médico que está cuidando do paciente inicia terapia específica para ITUH.

O tratamento deve ser feito voltado para os micro-organismos mais frequentes causadores de infecção, conforme a Tabela a seguir:

Espectro amplo: paciente mais grave

- Cefepima 2g IV, 8/8h, ou piperacilina-tazobactam 4/0,5g, 8/8h + vancomicina 1g IV, 12/12h;
- Discutir antifúngico: fluconazol 100mg IV, 12/12h, se leveduras em urina I;
- Se paciente já em uso de espectro amplo, escalaronar até resultado das culturas;
- Se já com cobertura difusa, mas mantém sinais de infecção urinária, trocar sonda vesical de demora e solicitar exame de imagem (ultrassonografia/tomografia) para procurar abscessos renais.

Hospitalar, mas cobertura mais leve

- Cefepima 1g IV, 8/8h; ou
- Piperacilina-tazobactam 4/0,5g, 8/8h;
- Mudança de antibiótico de acordo com resultado da cultura ou evolução do paciente.

Outras medidas para tratamento

- Trocar sonda vesical de demora (obrigatório se ITUH por fungos);
- Retirar sonda vesical de demora o mais precocemente possível;
- Não deixar sonda vesical de demora com retorno acima do nível do paciente (alto risco de refluxo urinário e manutenção de infecção);
- Dar preferência para antibióticos com ótima eliminação urinária (facilita tratamento).

- Precauções e isolamentos (para evitar a disseminação de infecções)

Aerossóis	Contra partículas dispersadas pequenas, geralmente menores do que 0,5micra. Atingem longas distâncias. O quarto deve estar fechado, e deve-se usar máscara PFF2 (N95).
Gotículas	Trata-se de partículas dispersadas pelo ar, mas mais pesadas. A porta do quarto pode até ficar aberta, desde que se mantenha distância de 1 metro do paciente (partículas pesadas). Usa-se máscara cirúrgica (aquele do centro cirúrgico).
Contato	Serve para diminuir a disseminação de doenças por meio do toque, em aparelhos utilizados para medir sinais vitais, bombas de infusão etc. São utilizados tanto para doenças infecciosas quanto para bactérias multirresistentes. É necessário avental e luvas descartáveis, além de quarto isolado para o paciente.

Tipos de precaução	O que o profissional deve usar	Se for transportar o paciente, o que coloco nele?	Exemplos
Aerossóis	Máscara N95 (PFF2)	Máscara cirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose; - Sarampo; - Varicela.
Gotículas	Máscara cirúrgica	Máscara cirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> - Meningite por meningococo ou hemófilos; - Rubéola.
Contato	Luvas e avental descartáveis sempre que em contato com o paciente	Nada diferente (apenas deverá ser feita a limpeza terminal da maca ou cadeira do transporte)	<ul style="list-style-type: none"> - Herpes-zóster; - Varicela; - <i>Klebsiella</i> produtora de carbapenemase.

89

Gangrena de Fournier

1. Introdução

A gangrena de Fournier é uma infecção grave que pode levar a óbito rapidamente, por conta da fascite necrosante e sepsse que ocorre posteriormente. Acomete principalmente as regiões genital, perineal e perianal. A infecção é polimicrobiana.

2. Etiologia

Focos primários da gangrena de Fournier	
Focos primários	Infecções iniciais
Trato digestivo	- Tumor de cólon/reto;
	- Abscesso perianal;
	- Hemorroidectomia;
	- Doença de Crohn;
	- Perfuração anorrectal;
	- Biópsia retal;
	- Apêndicite.
Urológico	- Câncer de bexiga;
	- Orquiepididímite;
	- Cateterização uretral;
	- Infecção periuretral;
	- Estenose de uretra;
	- Cálculo uretral;
	- Biópsia de próstata.
Cutâneo (mais frequentes)	- Abscesso de pele (superficial);
	- Trauma;
	- Orquiectomia;
	- Vasectomia;
	- Circuncisão;
	- Herniorrafia;
	- Implante de prótese peniana;
	- Infecção de glândulas de Bartholin;
	- Correção de hidrocele.

Fonte: adaptado de Cardoso et al., 2007.

3. Agentes mais prevalentes

Aspecto polimicrobiano na gangrena de Fournier	
Gram negativos	Gram positivos
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i>; - <i>Klebsiella pneumoniae</i>; - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; - <i>Proteus mirabilis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i>; - <i>Staphylococcus epidermidis</i>; - <i>Streptococcus faecalis</i>; - <i>Streptococcus do grupo viridans</i>.



Aspecto polimicrobiano na gangrena de Fournier	
Anaeróbios	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Bacteroides fragilis</i>; - <i>B. melaninogenicus</i>; - <i>Clostridium (não perfringens)</i>.

4. Fisiopatologia

As diferentes bactérias presentes na gangrena de Fournier podem desencadear diversas complicações por meio das enzimas liberadas, sendo a mais comum oclusões vasculares, causadas tanto por Gram negativos como por Gram positivos e anaeróbios.

5. Quadro clínico

- Febre e calafrios com quadro sistêmico importante, muitas vezes não condizente com a infecção localizada inicial;
- Presença de edema na região escrotal ou perineal;
- Crepitação à palpação, devido à liberação de gases por anaeróbios.

6. Diagnóstico

- Clínico: crepitações e repercussão sistêmica;
- Leucocitose e aumento de provas inflamatórias;
- Tomografia ou raio x com áreas com presença de gás, sugerindo produção por anaeróbios;
- Hemocultura: importante para definir o agente etiológico quando há disseminação sistêmica.

Diagnósticos diferenciais
- Fascite estreptocócica necrosante;
- Abscesso de escroto (localizado apenas);
- Celulite;
- Piôderma gangrenoso;
- Herpes-simples;
- Hérnia estrangulada;
- Necrose por uso de anticoagulação (varfarina).

7. Tratamento

- Cirúrgico, com grande área de debridamento, é o principal (múltiplas abordagens);
- O tratamento cirúrgico nunca deve ser postergado, pois aumenta a mortalidade;
- Devem ser usados antimicrobianos associados, com cobertura para Gram positivos, Gram negativos e anaeróbios;
 - Ceftriaxona e clindamicina, se comunitária;
 - Piperacilina-tazobactam ou carbapenêmico associado a vancomicina, se hospitalar.
- Câmara hiperbárica ajuda no tratamento secundário.

Esquemas de tratamento antimicrobiano	
Infecção comunitária (paciente não internado) – 10 a 14 dias	Infecção hospitalar (paciente já em internação quando apresentou a gangrena) – 14 a 21 dias
<ul style="list-style-type: none"> - Penicilina cristalina (4.000.000U 4/4h e gentamicina 240mg 1x/d); ou - Ceftriaxona 1g, 12/12h, e clindamicina 600mg, 6/6h; - Ciprofloxacino 750mg, 12/12h, e clindamicina 600mg, 6/6h. 	<ul style="list-style-type: none"> - Piperacilina-tazobactam 4/0,5g, 8/8h; ou - Carbapenêmico (imipeném 500mg, 6/6h, ou meropeném 1g, 8/8h) associado a vancomicina (dose calculada de acordo com peso e função renal do paciente)*.

* Lembrar que as doses de vancomicina variam de acordo com a vancocinemia do paciente (alvo de 15 a 20µg/dL na maioria dos protocolos hospitalares), e sua infusão deve ser lenta e em bomba (risco de síndrome "do homem vermelho").

90

Parasitoses intestinais

1. Introdução

As parasitoses intestinais são muito prevalentes nas regiões sem saneamento, sobretudo onde faltam água tratada, esgoto, instalações sanitárias ou coleta do lixo e são baixos os níveis de renda e de educação da população e a qualidade dos serviços de saúde. As principais vias de transmissão estão relacionadas na Tabela a seguir:

Contaminação da água e de alimentos por cistos ou ovos eliminados nas fezes dos portadores
- Giardíase;
- Amebíase;
- Ascaridíase;
- Ancilostomíase/necatoríase;
- Tricuríase;
- Himenolepíase;
- Córula.

Penetração na pele
- Estrongiloidíase;
- Necatoríase;
- Ancilostomíase;
- Esquistossomose.

Ingestão de ovos por contaminação das mãos, fômites e manipulação de alimentos
- Enterobíase;
- Tricuríase.

Transmissão sexual
- Amebíase;
- Giardíase;
- Enterobíase (oxiúriase);
- Estrongiloidíase.

Parasitas intestinais com ciclo de Loeffler (devem passar pelo pulmão para completar o desenvolvimento da larva)
- <i>Necator americanus</i> (necatoríase);
- <i>Ancylostoma duodenale</i> (ancilostomíase);
- <i>Strongyloides stercoralis</i> (estrongiloidíase);
- <i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridíase);
- <i>Toxocara canis</i> (incomum, mas pode causar).

Observação: as letras iniciais dos 4 parasitas que principalmente causam a síndrome formam o anagrama NASA, recurso usado para facilitar a memorização.

2. Quadro clínico geral de parasitoses

Anorexia, dificuldade de ganho de peso, irritabilidade, dor abdominal, náuseas e vômitos, problemas do sono, diarreia intermitente e obstipação intestinal	Sintomas gerais
Diarreia ou obstipação intermitentes	Giardíase, tricocefalíase, estrongiloidíase, colite amebiana
Dor abdominal em queimação, epigástrica (pode simular uma úlcera), em associação a diarreia ou disenteria crônica	Estrongiloidíase
Anemia	Ancilostomíase e tricocefalíase
Manifestações pulmonares – quadro transitório de tosse seca, broncoespasmo e febre, associado a eosinofilia e alteração radiográfica dos pulmões (infiltrado pulmonar)	- Síndrome de Loeffler: ancilostomose, estrongiloidíase e esquistossomose; - Ascaridíase.



Hepato e/ou esplenomegalia	Esquistossomose, abscesso amebiano hepático, ascaridíase
Manifestações cutâneas e subcutâneas de hipersensibilidade	Ascaridíase e dermatite cercariana
Prolapso retal	Tricuríase
Prurido anal e vulvar	Enterobíase
Presença de sangue nas fezes	Ancilostomíase, tricocefalíase maciça, estrongiloidíase, esquistossomose, amebíase, dientamebíase e balantidiase
Síndrome de má absorção	Estrongiloidíase, giardíase e ancilostomíase
Obstrução intestinal	Infestação maciça pelo <i>Ascaris lumbricoides</i>
Quadros neurológicos	Cisticercose causada pela <i>T. solium</i>
Diarréia volumosa com ou sem vômitos e dor abdominal, desidratação, hipocalcemia (câibras), acidose, colapso circulatório, choque e insuficiência renal	- Córlea; - Incubação variável (de algumas horas a 5 dias), transmissível por até 20 dias.
Pacientes em uso crônico de corticoides, em doses imunossupressoras ou imunodeprimidos súbitos	Alto risco de hiperinfecção por <i>Strongyloides</i> - <i>Ascaris lumbricoides</i> ; - Devido ao ciclo pulmonar desse parasita e dos outros que têm essa característica; - No caso específico da ascaridíase, a disseminação pode levar a quadros de intubação orotraqueal, além de quadros sistêmicos graves com necessidade de internação e terapia intensiva.
Asmáticos com piora de broncoespasmo	
Leucócitos nas fezes	Infecção por <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> e <i>Salmonella typhi</i>

3. Métodos para diagnóstico

- Helmintos: 1 amostra de parasitológico de fezes;
- Giardíase e amebíase: de 3 a 6 amostras em 10 dias;
- Tamisação das fezes: para pesquisa de proglotes de tênia;
- Fita gomada transparente ou de *swab* anal: para a pesquisa de oxiúros (enterobiose);
- Esquistossomose: 5 parasitológicos de fezes com pesquisa de ovos pesados (Kato-Katz) e, se necessário, biópsia da válvula retal para a pesquisa de ovos do esquistosoma;
- Biópsia duodenal, análise direta e, após, coloração pela hematoxilina férrica e/ou pelo lugol das fezes e do muco duodenal para o diagnóstico de giardíase;
- Pesquisa de amebíase: análise direta e, após, coloração pela hematoxilina férrica e/ou pelo lugol, das fezes e do raspado retal;
- Intradermorreação e determinação de anticorpos séricos, para o diagnóstico de esquistossomose, amebíase e giardíase (pouco usado na prática);
- Pesquisa, nas fezes, de oocistos de *Cryptosporidium* e de *Isospora*, por meio da coloração pela safranina e pelo azul de metileno;
- Cultura de fezes para a detecção do *Vibrio cholerae*, agente causador da cólera;
- Outros exames: hemograma (detectar anemia e eosinofilia), raio x de tórax em pacientes com manifestações pulmonares e ultrassonografia de abdome nos casos de obstrução intestinal.

Métodos	Parasitas e estágios
Baermann-Moraes (em fezes recém-emitidas)	Larvas
Exame direto com fezes recém-emitidas (Hoffman, Pons e Janer)	- Cistos, ovos e larvas; - Trofozoítos (em fezes líquidas).
Faust	Cistos
Tamisação	Ovos (teníase)
Fita adesiva	<i>Enterobius vermicularis</i> e teníase
Ziehl-Neelsen modificado	Oocistos (<i>Cryptosporidium</i> sp., <i>Isospora belli</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Enterocytozoon bieneusi</i>)
Kato-Katz	<i>S. mansoni</i>

4. Diagnósticos diferenciais

Enterotoxinas bacterianas	
<i>Vibrio cholerae</i> (cólera)	
Protozooses intestinais mais frequentes	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> (giardíase); - <i>Entamoeba histolytica</i> (amebíase); - <i>Balantidium coli</i> (balantidíase), o protozoário que mais infecta o homem; - <i>Cryptosporidium</i> (criptosporidiose). 	
Helmintíases intestinais	
<ul style="list-style-type: none"> - Com ciclo pulmonar obrigatório: <ul style="list-style-type: none"> · <i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridíase): a maior e a mais disseminada; · <i>Strongyloides stercoralis</i> (estrongiloidíase); · <i>Ancylostoma duodenale</i> (ancilostomíase); · <i>Necator americanus</i> (necatoríase); · <i>Schistosoma mansoni</i> (esquistossomose). - Sem ciclo pulmonar obrigatório: <ul style="list-style-type: none"> · <i>Enterobius vermicularis</i> (enterobíase); · <i>Trichuris trichiura</i> (tricuriáse); · <i>Taenia solium</i> (carne suína) e <i>saginata</i> (carne bovina) – teníase; · <i>Diphyllobothrium latum</i> (tênia do peixe; aumento da incidência por causa do consumo de peixe cru); · <i>Hymenolepis nana</i> (himenolepíase). 	

5. Tratamento e controle de cura

A - Helmintíases

- **Ancilostomíase:** mebendazol, albendazol ou nitazoxanida;
- **Ascaridíase:** mebendazol, albendazol, piperazina ou nitazoxanida;
- **Enterobiáse:** mebendazol, albendazol ou nitazoxanida;
- **Estrongiloidíase:** albendazol, tiabendazol, ivermectina ou nitazoxanida;
- **Teníase:** praziquantel, albendazol, mebendazol, niclosamida ou nitazoxanida;
- **Himenolepíase:** niclosamida, mebendazol ou albendazol;
- **Tricocefaliase ou tricuriáse:** mebendazol ou albendazol.

B - Protozooses

- Amebíase e giardíase: metronidazol, tinidazol, secnidazol ou nitazoxanida.

Parasitoses	Drogas	Doses
Giardíase	Metronidazol	20mg/kg/d, por 7 dias (2 doses/d)
	Tinidazol	50mg/kg (dose única)
	Secnidazol	30mg/kg (dose única)
	Albendazol	40mg/d por 5 dias (dose única – alto custo)
	Furazolidona	7mg/kg/d, 12/12h, por 7 dias
Isosporíase	Sulfametoxazol-trimetoprima	10mg/kg/d de trimetoprima (4 doses/d), por 21 dias
Amebíase	Metronidazol	30mg/kg/d, por 7 dias
	Tinidazol	50mg/kg/d, por 2 a 5 dias (1 dose/d)
	Secnidazol	30mg/kg/d (dose única)
Balantidíase	Metronidazol	30 a 50mg/kg/d, por 7 dias
Ascaridíase	Mebendazol	100mg, 12/12h, por 3 dias (1ª escolha)
	Albendazol	400mg, dose única (em maiores de 2 anos)
	Levamisol	80mg (<7 anos) e 150mg (>7 anos)
	Ivermectina	200µg/kg (dose única)
	Pamoato de pirantel	10mg/kg (dose única)
	Piperazina	25mg/kg (até 2,5g) em 3 doses/d, por 7 dias

Parasitoses	Drogas	Doses
Estrongiloidíase	Tiabendazol	50mg/kg/d, dose única, ou 20 a 30mg/kg/d, por 3 dias
	Albendazol	400mg/d, por 3 dias
	Cambendazol	5mg/kg (dose única)
	Ivermectina	150 a 200µg/kg (dose única)
Ancilostomíase	Mebendazol	100mg, 12/12h, por 3 dias (1ª escolha)
	Albendazol	400mg (dose única)
Teníase	Praziquantel	10 a 20mg/kg em 1 dose/d, por 4 dias
	Albendazol	400mg/d, por 3 dias
	Mebendazol	200mg, 12/12h, por 3 dias
	Niclosamida	- <35kg: 1g (em jejum), em dose única; - >35kg: 2g (1ª escolha).
Himenolepíase	Praziquantel	25mg/kg (dose única)
	Niclosamida	Dose igual à da teníase, por 5 dias
Tricocefalíase	Mebendazol	100mg, 12/12h, por 3 dias (1ª escolha)
	Albendazol	400mg (dose única)
	Ivermectina (associada a albendazol)	200µg/kg, em dose única (+ albendazol)
	Mebendazol	100mg (dose única); repetição com 14 dias
Oxiuríase	Albendazol	400mg (dose única)
	Pamoato de pirvínio	10mg/kg (dose única)
Ciclosporíase	Sulfametoxazol-trimetoprima	10mg/kg/d de trimetoprima (4 doses/d), por 7 dias
Microsporidíase (não autolimitada)	Albendazol	400mg (2x/d), por várias semanas até a melhora do quadro
Blastocistose	Metronidazol	30 a 50mg/kg/d, por 7 a 10 dias

C - Cólica

- Formas leves e moderadas: hidratação oral;
- Formas graves: hidratação intravenosa; sulfametoxazol-trimetoprima para crianças menores de 8 anos; tetraciclina para pacientes maiores e ampicilina para gestantes;
- Doença de notificação compulsória de casos confirmados.

6. Profilaxia

Controle de cura: exames parasitológicos de fezes, de 2 a 3 semanas após o tratamento.

Medidas mais importantes para o controle dessas doenças: disponibilização de água tratada e encanada, instalações sanitárias ligadas a esgoto ou fossa séptica fechada, coleta de lixo e controle sanitário dos alimentos. O combate à desnutrição é essencial.

Dentre as estratégias de promoção e educação para a saúde, incluem-se cuidados higiênicos como os citados na Tabela a seguir:

Cuidados higiênicos
- Filtragem ou fervura da água em locais onde não há filtro – de grande importância para o controle das parasitoses;
- Destino dos dejetos;
- Atenção à área, à areia e ao chão de terra onde brincam crianças;
- Higiene dietética adequada, com lavagem e cozimento dos alimentos. As verduras devem ser lavadas em água corrente, cozidas ou utilizadas após o mergulho em soluções cloradas ou iodadas;
- Conservação dos alimentos longe dos insetos; pratos e panelas devem ser tampados. Insetos caseiros, como baratas e moscas, devem ser exterminados;
- Evitar andar descalço e em água parada;
- Orientação a manipuladores de alimentos e profissionais de creches sobre os cuidados necessários à prevenção das parasitoses, principalmente quanto à lavagem das mãos após a troca de fraldas e ao uso do banheiro;
- Cuidados com criações "caseiras" de porcos;
- Higiene pessoal correta (corte frequente das unhas, lavagem das mãos antes das refeições e após as necessidades). Essas medidas são simples, mas de grande importância.

7. Principais características

Parasitas	Doenças	Diagnósticos	Tratamentos	Características marcantes
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ascaridíase	- Métodos de sedimentação: - Faust; - Hoffman.	- Mebendazol; - Albendazol; - Pamoato de pirantel; - Levamisol; - Piperazina.	- Bolo de áscaris; - Complicação grave; - Conhecido como lombriga; - Helmintíase mais frequente.
- <i>Ancylostoma duodenale</i> ; - <i>Necator americanus</i> .	Ancilostomíase	Método quantitativo de Kato-Katz	- Mebendazol; - Albendazol; - Pamoato de pirantel.	- Larva rabditoide; - Larva filarioide: ativa, penetra na pele.
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Estrongiloídiase	- Método de Baermann-Moraes; - Método de Rugai.	- Tiabendazol; - Albendazol; - Ivermectina; - Cambendazol.	- Autoinfestação; - Hiperinfecção em imunodeprimidos.
- <i>Toxocara canis</i> ; - <i>Toxocara cati</i> ; - <i>Ascaris suum</i> .	Toxocariase	- Sorologia para toxocariase; - Biópsia de tecido com o parasita.	- Dietilcarbamazina; - Albendazol; - Mebendazol.	- Maior eosinofilia conhecida; - Se não há parasitas no intestino, os exames de fezes são ineficazes.
- <i>Taenia solium</i> ; - <i>Taenia saginata</i> .	Teníase	- Transmissão fecal; - Método de Graham (fita gomada).	- Praziquantel; - Niclosamida; - Albendazol; - Mebendazol.	- Não se procuram ovos, e sim proglótides; - Parasitas solitários (únicos).
<i>Taenia solium</i>	Cisticercose	- Biópsia de lesão; - Imagens radiológicas apenas sugestivas.	- Praziquantel; - Albendazol.	Tratamento só indicado para cistos viáveis no exame de imagem
<i>Hymenolepis nana</i>	Himenolepíase	Encontro do ovo microscopicamente como "fios de cabelo"	- Praziquantel; - Niclosamida.	--
<i>Enterobius vermicularis</i>	Enterobiase ou oxiuríase	- Fita gomada; - Coleta de material do leito ungueal de crianças.	- Albendazol; - Mebendazol; - Pamoato de pirantel.	Conhecido como oxiúros
<i>Trichuris trichiura</i>	Tricúriase ou tricocefalíase	- Faust; - Kato-Katz.	- Mebendazol; - Albendazol.	- Prolapso retal; - Anemia intensa.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase	- Faust; - Aspirado de material; - Biópsia de lesão; - Sorologia para ameba.	- Metronidazol; - Tinidazol; - Secnidazol; - Nitazoxanida; - Teclozana.	- Nem toda ameba é causadora de infecção; - Necessidade de tratamento intraluminal.
<i>Giardia lamblia</i>	Giardíase	- Faust; - Aspirado duodenal; - Pesquisa de抗ígenos de <i>Giardia</i> nas fezes.	- Metronidazol; - Tinidazol; - Secnidazol; - Nitazoxanida.	- Sem capacidade de doença invasiva; - Maior gravidade em deficientes de produção de IgA.
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Coprocultura (resultados ruins)	- Hidratação essencialmente; - Antimicrobianos em extremos de idade.	Principal característica: desidratação rápida, com risco à vida

91

Doença de Chagas

1. Introdução

Doença infecciosa, causada por protozoário flagelado, de curso clínico crônico.

- Fase inicial aguda: sinais ou sintomas são quase sempre inespecíficos, quando presentes;
- Fase crônica: com comprometimento cardíaco (cardiopatia chagásica) ou digestivo (megAESÔFAGO e megacôlon).

Outras manifestações clínicas são bastante raras, como a meningoencefalite chagásica.

Agente etiológico	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Vetor	Triatomíneo, sendo a espécie mais importante o <i>Triatoma infestans</i> , conhecido como “barbeiro”, um inseto domiciliado, que habita, preferencialmente, as casas de “pau-a-pique” e com telhado de palha, de hábitos noturnos e que, durante o dia, se esconde nas frestas
Principais formas de transmissão do <i>T. cruzi</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Vetorial – picada do inseto – mais importante (praticamente erradicada no Brasil); - Sangue e hemoderivados (transfusão sanguínea, acidentes de laboratório, transplantes de órgãos); - Congênita (transplacentária); - Perinatal (aleitamento materno); - Via oral (ingestão de fezes do barbeiro contendo <i>T. cruzi</i>). Há necessidade de uma quantidade muito grande de parasitas para a ocorrência da infecção por essa forma. Há vários surtos nos últimos anos.
Transmissão	Eminentemente rural, com a doença só se manifestando tarde (por causa dos movimentos das populações rurais para as cidades, a tendência nos anos de 1980 e 1990 foi a urbanização da doença de Chagas, visto que grande parte dos portadores foi para os centros urbanos após adquirir a infecção na zona rural)

2. Fisiopatologia

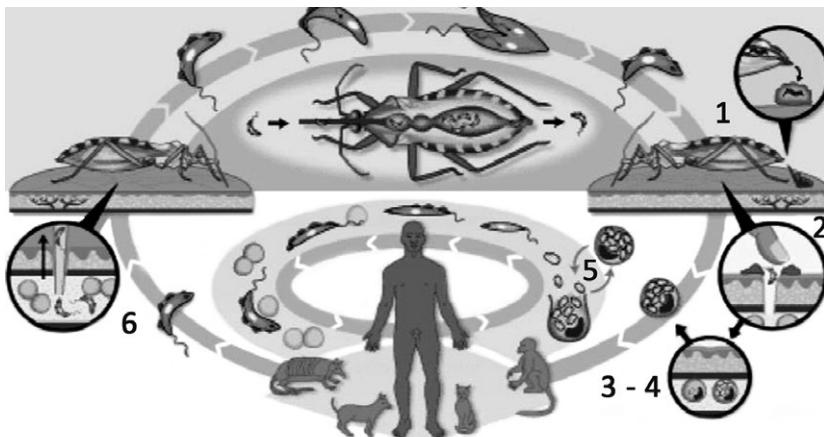


Figura 1 - Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*

1 - O barbeiro infectado defeca próximo ao local da picada em um ser humano.

2 - As fezes contendo formas tripomastigotas contaminam o hospedeiro (solução de continuidade criada pela picada, tecido mucoso, lesão preexistente etc.).

3/4 - Formas tripomastigotas são fagocitadas, sobrevivem aos lisossomos e tornam-se amastigotas no interior das células – início do processo de multiplicação por divisão.

5 - O parasita sai da célula hospedeira na forma tripomastigota, promovendo a infecção de nova célula do tecido ou caindo na circulação sanguínea, podendo contaminar outros barbeiros.

6 - O barbeiro pica o ser humano contaminado, sugando formas tripomastigotas sanguíneas, que se alojam no intestino do inseto.

A forma de transmissão é diferente, de acordo com a fonte:

Formas de transmissão	Características	Períodos de incubação
Sangue	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoderivados; - Acidentes em profissionais que trabalham em laboratório; - Transplantes de órgãos sólidos. 	30 a 40 dias ou mais

Formas de transmissão	Características	Períodos de incubação
Vertical	- Intraútero; - Periparto (no momento do parto).	Na gestação
Perinatal	Aleitamento materno	No período de aleitamento
Via oral	- Ingestão de barbeiros triturados, geralmente ninhos, com grande quantidade de barbeiros e, consequentemente, <i>T. cruzi</i> , causando infestação intestinal humana intensa; - Esta forma é vista em surtos de doença aguda.	3 a 22 dias
Acidental	Pelo contato da pele ferida ou de mucosas com material contaminado, especialmente fezes do inseto	Até 20 dias

3. Quadro clínico

A - Fase aguda

- De 7 a 10 dias (até 30 a 40 dias) após a aquisição do *Trypanosoma*;
- Assintomática quase sempre, mais comum entre crianças (de 1 a 5 anos);
- Grande quantidade de parasitas nos tecidos e parasitemia intensa;
- Síndrome mono-like: febre, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, linfocitose atípica, mal-estar, exantema, artralgia, miocardite e meningoencefalite;
- Sinal de Romaña (Figura 2): complexo oftalmoganglionar (edema bipalpebral unilateral com linfadenomegalia-satélite) provocado pela penetração do *Trypanosoma* na mucosa conjuntival;
- Chagoma de inoculação: lesão inflamatória com edema e eritema no local da picada – surge e melhora em até 1 semana;
- Miocardite chagásica aguda: pancardite;
- Diagnóstico: pesquisa direta no sangue periférico, biópsia de linfonodo e sorologia (IgM).



Figura 2 - Sinal de Romaña

B - Fase crônica

- Após anos da fase aguda;
- De 30 a 40% evoluem para a fase crônica;
- Podem ser assintomáticos ou ter comprometimento principalmente cardíaco e do trato gastrintestinal;
- As lesões da doença de Chagas localizam-se nas fibras musculares cardíacas e nas fibras nervosas autonômicas do trato gastrintestinal.

a) Manifestações

Fibrose	É mediada por autoimunidade; lesão pela presença do parasita.
Miocardite chagásica crônica	Insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de condução, aneurisma de ponta do ventrículo esquerdo. A cardíaca é a forma mais importante de limitação ao doente chagásico e a principal causa de morte. Pode apresentar-se sem sintomatologia, mas com alterações eletrocardiográficas (principalmente Bloqueio Completo do Ramo Direito – BCRD), como uma síndrome de insuficiência cardíaca progressiva, insuficiência cardíaca fulminante ou com arritmias graves e morte súbita. Seus sinais e sintomas são palpitação, dispneia, edema, dor precordial, dispneia paroxística noturna, tosse, tonturas, desmaios, acidentes embólicos, extrassistólicas, desdobramento da 2ª bulha, sopro sistólico e hipofonesse da 2ª bulha. As principais alterações eletrocardiográficas são BCRD, hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1º, 2º e 3º graus, extrassístoles ventriculares, sobrecarga de cavidades cardíacas, alterações da repolarização ventricular etc.

Megaesôfago e megacôlon chagásicos	Trata-se de lesão de plexo nervoso intramural e mioentérico; disfagia e obstipação progressiva.
---	---

b) Diagnóstico

- Sorologia (IgG): 2 métodos positivos dos 3 a seguir:
 - ELISA;
 - Imunofluorescência;
 - Hemaglutinação.
- Outros métodos:
 - *Immunoblot* e PCR em casos de sorologia inconclusiva.

Diagnóstico diferencial	
Formas agudas	
- Infecção pelo HIV aguda (nódulos, febre, miocardites etc.);	
- TORSCH (também se inclui Epstein-Barr);	
- Miocardites virais (especialmente por coxsackie).	
Formas crônicas	
- Acalasia esofágica por causas tóxicas;	
- Infecção no sistema nervoso central por toxoplasmose (em imunocomprometidos);	
- Tumores intestinais como causa de volvulo/obstipação no megacôlon.	

4. Tratamento

Fase aguda	Benznidazol 5mg/kg/d (dividir dose de 12/12 ou de 8/8h) VO, por 60 dias (única disponível no Brasil)
Fase crônica	Tratamento das manifestações cardíacas e digestivas
Tratamento de imunodeprimidos	Discutível, dependendo do caso envolvido (transplante, HIV), pela chance de reativação

- Controle de vetor como forma de tratamento

Um método conhecido para a erradicação do barbeiro é o expurgo seletivo, que consiste na aplicação de inseticidas feita seletivamente nos domicílios da área endêmica, ao contrário da aplicação repetida e generalizada anteriormente adotada. Essa técnica de combate ao principal vetor da doença – o barbeiro – representou um grande avanço por ser muito mais econômica, menos agressiva ao meio ambiente e com resultados eficazes. A prática foi adotada de forma sistematizada pelo governo brasileiro na década de 1980 e, hoje, é adotada em praticamente toda a América Latina.

O controle do vetor é importante no bloqueio da transmissão da doença, apesar da realidade atual de transmissões não ser de picadas de barbeiros, mas por ingestão de grandes quantidades de barbeiros presentes, por exemplo, em folhas de açaí trituradas juntamente com o próprio fruto. Diante dessa situação, novas medidas, como a pasteurização para comercialização, têm sido adotadas.



1. Introdução

Agente etiológico	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Fungo dimórfico	Forma micelial (hifas) na natureza, em temperatura ambiente, em forma de levedura, infectando o ser humano, em temperatura corpórea

Reservatório	Solo e poeira no meio rural, tatus
Transmissão	Inalação do micélio (não há transmissão entre seres humanos)
Incubação	De 1 mês a muitos anos (>20 anos)
Notificação	Sem necessidade

Formas clínicas
- Paracoccidioidomicose (PCM) infecção;
- PCM doença:
· Forma aguda/subaguda ou juvenil;
· Forma crônica ou adulta:
* Unifocal;
* Multifocal.
- PCM sequelar ou residual.

2. Fisiopatologia

- Fungo inalado na forma saprofítica (micélios e esporos);
- No hospedeiro, desenvolve-se como levedura;
- A maior parte das pessoas tem infecção subclínica assintomática; a doença deixa cicatriz sorológica em 60% dos casos;
- O processo inflamatório é local e granulomatoso; segue-se a formação de um complexo primário + disseminação pela via hematogênica.

3. Quadro clínico

Forma aguda (juvenil)
- Acomete, comumente, jovens de ambos os sexos, porém pode estar presente em pessoas de mais idade;
- Atinge o sistema reticuloendotelial: baço, fígado, medula óssea, linfonodos;
- O quadro clínico é composto por febre, queda do estado geral, linfadenopatia;
- Acomete muito pouco o pulmão e a medula óssea;
- Enteropatia exsudativa: síndrome de má absorção por acometimento de gânglios mesentéricos;
- Icterícia: linfadenopatia do hilo hepático – padrão colestático;
- Acomete ossos longos, costelas e crânio.

Forma crônica
- Adultos do sexo masculino (o estrogênio provavelmente é protetor nas mulheres);
- Há formas leves, moderadas e graves;
- A epidemiologia é muito importante;
- Acomete, principalmente, os pulmões e as mucosas;
- O quadro pulmonar é composto por história longa de tosse e pigarro, o exame físico revela poucos achados, e a radiografia mostra infiltrado reticulonodular com fibrose predominante no terço médio;
- O quadro cutâneo é composto por lesões ulceradas, verrucosas ou nodulares, mais frequentes na face, pouparindo palmas, plantas e genitais; estomatite moriforme é comum;
- Há rouquidão por lesões nas cordas vocais;
- Addison primário: lesão bilateral de adrenais (local frequente de acometimento da PCM);
- Outros focos de reativação: sistema nervoso central (cérebro e meninges), fígado, baço, medula óssea e gânglios.

A diferenciação entre as formas graves e moderadas pode ser difícil na PCM juvenil. A Tabela comparativa a seguir ajuda a identificar essas diferenças:

Forma moderada	Forma grave
- Adenomegalia localizada;	- Adenomegalia difusa/generalizada;
- Comprometimento de vísceras ausente (fígado, baço, outros órgãos);	- Comprometimento de órgãos presente;
- Desnutrição e caquexia ausentes;	- Desnutrição presente, às vezes, com caquexia;
- Acometimento osteoarticular ausente.	- Possivelmente, osteomielite disseminada.



4. Diagnóstico

Exames inespecíficos	
Hemograma	Eosinofilia
Raio x de tórax	Infiltrado reticulonodular do terço médio dos pulmões, com aspecto "em asa de borboleta"
Tomografia computadorizada de abdome	Gânglios aumentados; exame contrastado que revela lesão da mucosa ("em serra")

Exames específicos	
Materiais para identificação do agente	
Padrão-ouro para o diagnóstico: encontro de elementos fúngicos sugestivos de <i>P. brasiliensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Escarro: pode ser difícil o diagnóstico sem cultura; - Raspado da lesão cutânea ou mucosa; - Coleta de material purulento – fistulização ou punção de gânglios; - Biópsia; - Isolamento do agente no sangue (possível na fase aguda da doença).
Exame direto	Leveduras com membrana birrefringente e multibrotamentos ("roda de leme"); principal exame confirmatório
Cultura	Forma miceliana ou leveduriforme, dependendo da temperatura de incubação; difícil crescimento
Reações sorológicas	Imunodifusão e contraimunoeletroforese
Reações intradérmicas	Paracoccidioidina; positiva mais na forma crônica, mostrando contato

Tipos	Diagnósticos diferenciais
Lesões pulmonares: lembrar que podem ser lesões reticulonodulares ou cavitações	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose cavitária; - Tuberculose miliar; - Micobacterioses atípicas; - Histoplasmose.
Lesões de mucosas: em adultos, principalmente	<ul style="list-style-type: none"> - Leishmaniose mucosa/cutânea; - Hanseníase.
Aumento de gânglios	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose ganglionar; - Micobacterioses atípicas; - Doença da arranhadura do gato; - TORSCH.
PCM aguda/subaguda: crianças e adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - Endocardite bacteriana; - Leucemias; - Massas abdominais tumorais; - Malária; - Hepatosplenomegalias e outras.
Lesão em suprarrenal (adrenal): insuficiência adrenal	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose adrenal; - Citomegalovirose em imunocomprometidos (especialmente HIV); - Doenças autoimunes; - Meningococcemias (quando causam síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

5. Tratamento

A - Cura complicada de definir

Estudos recentes demonstram que mesmo pacientes que apresentem negativação de sorologias como imunodifusão indireta podem ter novos episódios no caso de mudança de imunidade (AIDS ou neoplasias).

Os critérios de cura são:

- **Clínico:** desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, incluindo cicatrização das lesões tegumentares, involução das adenopatias e recuperação do peso corpóreo. Frequentemente, persistem sintomas residuais decorrentes das sequelas da PCM, especialmente respiratórios, linfático-abdominais, cutâneos, adrenais e neurológicos, os quais não representam atividade da doença;

- **Radiológico:** estabilização do padrão das imagens cicatriciais radiológicas pulmonares, em 2 radiografias, registradas com intervalo de 3 meses;
- **Imunológico:** negativação dos títulos de anticorpos pela imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores baixos, menores ou iguais a 1:2, observada em 2 amostras de soro coletadas com intervalos de 6 meses, após o período de tratamento recomendado com itraconazol ou sulfametoxazol-trimetoprima.

B - Principais complicações

Sequelas pulmonares (fibrose pulmonar, *cor pulmonale*), síndrome de má absorção e síndrome de Addison.

C - Drogas de escolha

- **Sulfametoxazol-trimetoprima;**
- **Itraconazol:** tempo de tratamento variável; controle de resposta terapêutica com base no seguimento dos títulos de anticorpos (contraimunoeletroforese) e clínica;
- **Anfotericina B:** indicada no tratamento das formas disseminadas (subaguda/juvenil) graves e imunodeprimidos.

Esquema de tratamento ambulatorial para formas leves e moderadas de PCM*		
Medicamentos	Dose	Duração do tratamento
Itraconazol**	- Adultos: 200mg/d, logo após uma das refeições principais (almoço e jantar), em uma única tomada;	6 a 9 meses nas formas leves e 12 a 18 meses nas formas moderadas
	- Crianças com <30kg e >5 anos: 5 a 10mg/kg/d; ajustar a dose não abrindo a cápsula***.	
Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP)**	- Adultos: trimetoprima 160 a 240mg e sulfametoxazol 800 a 1.200mg VO, 12/12h;	12 meses nas formas leves e 18 a 24 meses nas formas moderadas
	- Crianças: trimetoprima 8 a 10mg/kg e sulfametoxazol 40 a 50mg/kg VO, 12/12h.	
Anfotericina (lipossomal preferencial)	- Abscessos; - Doença disseminada e de difícil resposta.	2 a 4 semanas (após, trocar para itraconazol ou SMX-TMP)

* Ver item de gravidade. Casos graves devem ser encaminhados a centros de maior resolutividade.
 ** 1ª escolha para adultos, com base na facilidade de administração, melhor adesão e tolerabilidade. Crianças que não deglutem cápsulas de itraconazol podem ser tratadas com a solução oral de sulfametoxazol-trimetoprima.
 *** Maior experiência em crianças com sulfametoxazol-trimetoprima.

6. Seguimento

Orientação para o seguimento clínico-laboratorial de pacientes com PCM sob terapêutica		
Acompanhamento		
1ª consulta	Avaliação geral do paciente	Hemograma, VHS, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, Na, K, sorologia e raio x de tórax
30 dias	Consulta de retorno	Hemograma, VHS, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, Na, K
60 dias	Consulta de retorno	Hemograma, VHS, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, Na, K (sorologia e raio x de tórax, se necessário, ou má resposta ao tratamento)
90 dias	Consulta de retorno	Sorologia e raio x de tórax; outros exames, se necessário
Retornos a cada 3 meses durante todo o tratamento	Consulta de retorno	Hemograma, VHS, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, Na, K; a cada 6 meses, sorologia e raio x de tórax
Após interrupção do tratamento, retornos semestrais, durante 1 ano; após esse período, alta se paciente estável e mantendo os critérios de cura da doença	Consulta de retorno a cada 6 meses (total de 2 consultas)	Exames laboratoriais, se necessário

1. *Bartonella henselae*

Angiomatose bacilar e doença da arranhadura do gato	
Doença da arranhadura do gato	<ul style="list-style-type: none"> - Transmissão por gatos portadores de pulgas infectadas com a bactéria; - Ocorre pápula no local da arranhadura inicial, gânglios na cadeia linfática mais próxima e febre baixa; - O tratamento é feito com azitromicina como droga de escolha ou doxiciclina como alternativa; - A prevenção é feita cuidando dos parasitas do gato.
Angiomatose bacilar	<ul style="list-style-type: none"> - Só ocorre em pacientes imunodeprimidos graves (HIV com CD4 muito baixo); - Há lesão com neovascularização e apresentação cutânea na maioria das vezes; - Diagnóstico diferencial importante com sarcoma de Kaposi; - Diagnóstico clínico, por terapia empírica ou por biópsia em casos suspeitos; - Tratamento com eritromicina de preferência.

2. Hantavírus

Hantavirose	
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - É um vírus da subfamília <i>Bunyaviridae</i>, o único desta subfamília que não é arbovírus; - Necessita de roedores silvestres como reservatório; - A transmissão se dá através de aerossóis originados da urina, das fezes ou da saliva destes animais.
Quadro clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Fase prodromica: febre, mialgia e padrão intersticial leve na radiografia; - Fase de síndrome cardiopulmonar da hantavirose: padrões mais graves, com edema pulmonar, choque e alterações laboratoriais mais importantes, como trombocitopenia grave, alteração de coagulação e de proteínas hepáticas.
Diagnóstico	A sorologia IgM ELISA deve ser coletada no momento do início dos sintomas.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Sem tratamento específico; - Cuidados gerais: hidratação cautelosa, drogas vasoativas inotrópicas e diálise se necessário, ventilação mecânica e monitorização.

Sintomas e evolução das fases clínicas da hantavirose	
Fases clínicas	
Prodromica ou inespecífica	
- Febre, mialgia, dor dorso-lombar, dor abdominal, cefaleia intensa e sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarréia;	
- Duração de 1 a 6 dias, podendo se prolongar por até 15 dias e regredir;	
- O aparecimento de tosse seca ao final da 1ª fase leva à suspeita da possibilidade do início de uma forma clínica mais severa, a síndrome cardiopulmonar por hantavírus;	
- Laboratorialmente:	
· Linfócitos atípicos >10%;	
· Plaquetopenia (<150.000 até 20.000);	
· Leucócitos normais ou com desvio à esquerda, hemoconcentração (>45%).	
- Imagem: raio x normal ou com infiltrados difusos, uni ou bilaterais.	
Cardiopulmonar	
- Tosse seca, acompanhada de taquicardia, taquidispenia e hipoxemia;	
- Evolução para edema pulmonar não cardiogênico, hipotensão arterial e colapso circulatório;	
- Radiografia do tórax com infiltrado intersticial difuso bilateral;	
- Derrame pleural, principalmente bilateral, de pequena magnitude, é comum;	
- Área cardíaca é normal. O índice cardíaco é baixo e a resistência vascular periférica é elevada, o que é o oposto do que se observa no choque séptico;	

Cardiopulmonar

- Comprometimento renal pode surgir, mas em geral de é leve a moderado, embora possa evoluir para insuficiência renal;
- Óbito ocorre entre 4 e 6 dias após o início dos sintomas;
- Laboratorialmente:
 - Leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda;
 - Linfopenia;
 - Hemoconcentração;
 - Plaquetopenia;
 - Redução da atividade protrombínica e aumento no tempo parcial de tromboplastina com fibrinogênio normal;
 - Elevação nos níveis séricos de TGO, TGP e DHL;
 - Proteinúria e hipoalbuminemia;
 - Hipoxemia arterial.
- Imagem: raio x com infiltrado pulmonar bilateral, podendo ocorrer derrame pleural, uni ou bilateral.

Diagnósticos diferenciais de hantavirose**Doenças de origem infecciosa**

- Leptospirose;
- *Influenza* e parainfluenza;
- Dengue, febre amarela e febre do Vale do Rift;
- Doenças por vírus coxsackie;
- Adenovírus e arenavírus (febre de Lassa), triquinose;
- Malária;
- Pneumonias (virais, bacterianas, fúngicas e atípicas);
- Septicemias;
- Rickettsioses;
- Histoplasmose;
- Pneumocistose.

Doenças de origem não infecciosa

- Abdome agudo de etiologia variada;
- Síndrome da angústia respiratória aguda;
- Edema agudo de pulmão (cardiogênico);
- Pneumonia intersticial por colagenoses (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide);
- Doença pulmonar obstrutiva crônica.

94

Acidentes por animais peçonhentos

1. Acidentes por serpentes

Acidentes	Serpentes	Quadro clínico	Tratamentos
Botrópico	Jararaca	<ul style="list-style-type: none"> - 90% dos casos no Brasil: veneno proteolítico, pró-coagulante e hemorrágico; - Intensa dor no local da picada e graus variados de hemorragia; - Bolhas, infecção secundária e síndrome compartimental. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sempre administrar soro antiofídico: <ul style="list-style-type: none"> · Quadro leve: 4 ampolas; · Quadro moderado: 8 ampolas; · Quadro grave: 12 ampolas.
Laquético	Surucucu	<ul style="list-style-type: none"> - Semelhante ao botrópico e ao veneno neurotóxico; - Exacerbação colinérgica (bradicardia, diarreia, hipotensão). 	<ul style="list-style-type: none"> - Soro antiofídico em casos moderados e graves: <ul style="list-style-type: none"> · 10 a 20 ampolas.
Crotálico	Cascavel	<ul style="list-style-type: none"> - Acidentes mais graves; - Veneno neurotóxico: bloqueia a liberação de acetil-colina na placa motora; - Quadro miastênico; - Insuficiência respiratória aguda por paralisia muscular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Soro antiofídico: <ul style="list-style-type: none"> · Quadro leve: 5 ampolas; · Quadro moderado: 10 ampolas; · Quadro grave: 20 ampolas.

Acidentes	Serpentes	Quadro clínico	Tratamentos
Micrúrico	Coral verda-deira	- Acidente raro; - Veneno neurotóxico: bloqueia o receptor de acetil-colina na placa motora.	- Considerar todos os casos como potencialmente graves; - Soro antiofídico: 10 ampolas.

Atividades	Venenos	Efeitos
Inflamatória aguda	Botrópico e laquético	Lesão endotelial e necrose no local da picada; liberação de mediadores inflamatórios
Coagulante	Botrópico, laquético e crotálico	Incoagulabilidade sanguínea
Hemorrágica	Botrópico e laquético	Sangramentos na região da picada (equimose) e a distância (gengivorragia, hematúria etc.)
Neurotóxica	Crotálico e elapídico	Bloqueio da junção neuromuscular (paralisia de grupos musculares)
Miotóxica	Crotálico	Rabdomiólise (mialgia generalizada, mioglobinúria)
"Neurotóxica" vagal	Laquético	Estimulação colinérgica (vômitos, dor abdominal, diarreia, hipotensão, choque)

Acidentes	Soros	Gravidades	Nº de ampolas
Botrópico	Antibotrópico (SAB)	- Leve: quadro local discreto, sangramento na pele ou na mucosa, com possibilidade apenas de distúrbio na coagulação;	2 a 4
	Antibotrópico-laquético (SABL)	- Moderado: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral e possibilidade apenas de distúrbio na coagulação;	5 a 8
		- Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão e anúria.	12
Laquético	Antibotrópico-laquético (SABL)	- Moderado: quadro local presente, com possibilidade de sangramentos, sem manifestações vagais;	10
		- Grave: quadro local intenso e hemorragia intensa com manifestações vagais.	20
Crotálico	Anticrotálico (SAC)	- Leve: alterações neuroparalíticas discretas, sem mialgia, e escurcimento da urina ou oligúria;	5
		- Moderada: alterações neuroparalíticas evidentes, com mialgia e mioglobinúria (urina escura) discretas;	10
		- Grave: alterações neuroparalíticas evidentes, com mialgia e mioglobinúria intensas, e oligúria.	20
Elapídico	Antielapídico (SAE)	Potencialmente grave: todos os casos (pelo risco de insuficiência respiratória)	10

Como o acidente botrópico é o mais comum, merece especial atenção quanto a algumas características iniciais e posteriores da picada:

Precoces (até 6 horas após o acidente)	- Dor, edema, calor e rubor no local da picada; - Aumento da temperatura corpórea; - Hemorragias e choques, nos casos graves.
Tardios (6 a 12 horas após acidente)	Bolhas, equimoses, necrose, oligúria e anúria (insuficiência renal aguda)

2. Acidentes por artrópodes

A Tabela a seguir apresenta os principais aspectos dos acidentes com aranhas, escorpiões e insetos:

Artrópodes	Quadro clínico	Tratamentos
Aranha-marrom (<i>Loxosceles</i>)	- Dor discreta no local da picada; - Trombose de microcirculação com isquemia; - Hemólise em 10% dos casos; - Lesão pode evoluir para gravidade e sintomas centrais em até 48 horas. Observar; - Importante: ausência de sangramento logo após a picada não garante que não possa acontecer complicações em até 48 horas.	- 5 ampolas de soro antiaracnídico; - Se houver hemólise: 10 ampolas + corticosteroides + hidratação intravenosa.

Artrópodes	Quadro clínico	Tratamentos
Armadeira (<i>Phoneutria</i>)	- Veneno neurotóxico: libera adrenalina e acetilcolina; - Dor + edema local intensos por 24 horas; - Crianças evoluindo de forma grave.	- Infiltração com anestésico no local da picada; - Crianças: soro antiaracnídeo em caso de sintomas autonómicos graves; - Moderada: 2 a 4 ampolas; - Grave: 5 a 10 ampolas.
Escorpiões	- Dor importante no local; - Veneno neurotóxico: exacerbação autonômica; - Intoxicação adrenérgica: edema agudo de pulmão.	- Infiltração com anestésico no local da picada; - Crianças e idosos: soro antiescorpiônico em caso de vômitos e manifestações pulmonares e/ou cardiovasculares; - Moderado: 2 a 3 ampolas; - Grave: 4 a 6 ampolas.
Himenópteros (abelhas, vespas)	- Dor local e edema; - Reação de hipersensibilidade em pessoas alérgicas.	- Analgésicos; - Anti-histamínicos; - Anti-inflamatórios; - Corticosteroides intravenosos para acidentes graves.
Lepidópteros (taturanas)	- Dor local; - <i>Lonomia</i> (espécie de taturana): veneno fibrinolítico (hemorragia, insuficiência renal).	- Analgésicos; - Compressas geladas; - Infiltração com anestésico local; - Soro: · Moderado: 5 ampolas; · Grave: 10 ampolas.

A Tabela a seguir mostra a indicação do número de ampolas de soros antiveneno para tratamento de acidentes por ofídios e aracnídeos peçonhentos:

Acidente causado por	Classificação e número de ampolas			Tipo de soro
	Leve	Moderado	Grave	
<i>Bothrops</i> (jararaca)	2 a 4	4 a 8	12	SAB/SABL ou SABC
<i>Crotalus</i> (cascavel)	5	10	20	SAC/SABC
<i>Micrurus</i> (coral)	*	*	10	SAE
<i>Lachesis</i> (surucucu)	**	10	20	SABL/SAL
<i>Tityus</i> (escorpião)	***	2 a 3	4 a 6	SAEEs/SAAr
<i>Phoneutria</i> (armadeira)	***	2 a 4	5 a 10	SAAr
<i>Loxosceles</i> (aranha-marrom)	***	5	10	SAAr/SALox
<i>Latrodectus</i> (viúva-negra)	**	1	2	SALatr

SAC: soro anticrotálico; SABC: soro antibotrópico-crotálico; SABL: soro antibotrópico-laquético; SAL: soro antilaquético; SAB: soro antibotrópico; SAE: soro antielapídico; SAEEs: soro antiescorpiônico; SAAr: soro antiaracnídico; SALox: soro antiloxoscelíco; e SALatr: soro antilatrodéctico (importado da Argentina).

Fonte: Ministério da Saúde.



HEMATOLOGIA

95

Interpretação do hemograma

1. Série vermelha

	Definições	Valores normais	Abaixo do normal	Acima do normal
Dosagem de hemoglobina (Hb)	Proteína presente nos eritrócitos que contêm ferro – responsável pelo transporte de oxigênio	- Homem: 13,5 a 17,7g/dL; - Mulher: 12 a 16g/dL.	Anemia	Poliglobulia ou policitemia
Hematórito (Ht)	Relação percentual entre a massa eritrocitária e o plasma	- Homem: 41 a 52%; - Mulher: 37 a 48%.	Anemia ou hemodiluição	Poliglobulia ou desidratação
Volume Corpuscular Médio (VCM)	Média do volume de uma população de eritrócitos	80 a 96fL (normocítico)	Microcitose: alteração na síntese de Hb (anemia ferropriva, talassemias, anemia sideroblástica)	Macrocitose: alteração do metabolismo de ácidos nucleicos (anemia megalobástica); medicamentos; reticulocitose; alteração na maturação dos eritrócitos (mielodisplasia); outras causas (alcoolismo, hepatopatia, hipotireoidismo)
Hb Corpuscular Média (HCM)	O “peso” da Hb nos eritrócitos, responsável pela cor das hemácias	26 a 32pg (normocrônica)	Hipocromia: diminuição da síntese de Hb – ferropenia, talassemia, anemia de doença crônica	Hiperchromia: por diminuição do tamanho celular – esferócito, drepanócito (falciforme) e esquizócito
Red cell Distribution Width (RDW)	Coeficiente que revela a variação de tamanho dos eritrócitos (grau de anisocitose)	11 a 14,5%	Sem significado clínico	Alteração da maturação (anemia carencial) ou fragmentação eritrocitária

Observações:

- Contagem de eritrócitos: determinação do número de eritrócitos por mm^3 de sangue. Pode-se ter anemia com contagem normal ou aumentada de eritrócitos (exemplo clássico: talassemia). Útil para o cálculo do número de reticulócitos em valores absolutos quando este foi dado em porcentagem;
- Indivíduos desidratados com Ht normal podem estar anêmicos;
- VCM e HCM são médias que representam uma população de glóbulos, portanto é necessária a complementação com a análise do sangue periférico, inclusive para análise morfológica.

Os índices hematimétricos mencionados, associados à contagem de reticulócitos (eritrócitos jovens) e à análise do sangue periférico, concluem o raciocínio clínico para o diagnóstico etiológico das anemias.

2. Leucograma

Os valores de referência para o leucograma variam de acordo com a idade do paciente. Para fins didáticos, os leucócitos são divididos em 2 grandes grupos:

- **Polimorfonucleares (granulócitos):** neutrófilos, eosinófilos e basófilos;
- **Monomorfonucleares:** monócitos e linfócitos.

O aumento ou a diminuição de leucócitos deve levar em conta:

- A capacidade de produção medular e/ou linfonodal;

- Se há causa evidente para tal resposta (patógeno, trauma, neoplasia, inflamação crônica) ou se é aumento primário (neoplasia hematológica).

O número global de leucócitos deve ser sempre avaliado em conjunto com os valores absolutos de cada subtipo leucocitário e com as possíveis alterações morfológicas. Valores relativos (%) podem levar a erros de interpretação.

Anormalidades benignas dos leucócitos	
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> - Queda dos neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$. O risco de infecção é inversamente relacionado à contagem de neutrófilos, sendo maior em caso de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. - Causas: <ul style="list-style-type: none"> · Queda na produção: doenças medulares (aplasia, leucemias, infiltração por linfomas ou outras neoplasias); · Supressão das células precursoras de granulócitos (quimioterápicos); deficiências nutricionais (anemia megalobástica); · Aumento do consumo ou destruição: lesão imune dos neutrófilos (síndrome de Felty, Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES); sequestro esplênico (hiperesplenismo) ou aumento da utilização de neutrófilos na periferia (infecções); · Neutropenias hereditárias (raras): síndrome de Kostmann, síndrome de Chédiak-Higashi e síndrome de Shwachman-Diamond; · Agranulocitose: ausência virtual de granulócitos (neutrófilos $<200/\text{mm}^3$) causadas geralmente por medicamentos (excluídos os imunossupressores), como dipirona, cloranfenicol, sulfonamidas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, anti-inflamatórios não esteroides, clozapina, antitireoidianos e clomipramina; · Classificação: <ul style="list-style-type: none"> * Leve (1.000 a 1.500 neutrófilos/mm^3); * Moderada (500 a $1.000/\text{mm}^3$); * Grave ($<500/\text{mm}^3$). - O risco de neutropenia febril aumenta com a redução dos neutrófilos. É infecção comum em pacientes com câncer e imunossuprimidos. Os locais de infecção mais comuns são cavidade oral (úlceras de boca, faringites, periodontites), pele (erupções, úlcerações, abscessos) e regiões anal e genital. Os germes envolvidos são, frequentemente, os da flora bacteriana endógena (<i>Staphylococcus aureus</i> na pele e Gram negativos nos tratos gastrintestinal e geniturinário).
Linfopenia	<ul style="list-style-type: none"> - Contagem linfocitária $<1.000/\text{mm}^3$ em adultos; - Causas: <ul style="list-style-type: none"> · Baixa produção: desnutrição energético-proteica, deficiência de zinco, imunodeficiências congênitas; · Aumento de destruição: quimioterapia, radioterapia, infecção viral, quadro inflamatório crônico, como nas doenças autoimunes, particularmente no LES; · Redistribution: medicamentos (corticoide), hiperaldosteronismo, infecções, trauma, queimados, doença granulomatosa disseminada; · Enteropatias perdedoras de proteínas: deficiência cardíaca congestiva grave; · Mecanismo incerto: algumas linfoproliferações monoclonais (doença de Hodgkin), câncer, infecção bacteriana no idoso, insuficiência renal.
Linfocitose	<ul style="list-style-type: none"> - Contagem de linfócitos $>5.000/\text{mm}^3$ no sangue periférico em adultos; - Ocorrência em reação a quadros infecciosos; - Linfocitoses atípicas: investigar mononucleose, citomegalovirose, caxumba, adenovírus e herpes-vírus tipo 6 humano; - Se a atipia for menos pronunciada, investigar rubéola, hepatites, dengue, HIV (durante o período de soroconversão agudo), sarampo, catapora ou hantavírus; - Outros agentes infecciosos: bactérias (<i>Bordetella pertussis</i>, sífilis, tuberculose) e protozoários (toxoplasmose); - Outras causas de linfocitose reacionais: medicamentos, situações de estresse (infarto do miocárdio, traumatismos, epilepsia), tabagismo e pós-esplenectomia; - Em caso de linfocitose sustentada $>5.000/\text{mm}^3$ por mais de 1 mês, após a exclusão das causas anteriores, deve-se investigar a presença de linfoproliferações monoclonais.
Neutrofilia	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento do número de neutrófilos (segmentados + bastonetes $>10.000/\text{mm}^3$); - Geralmente secundária a infecção aguda (principalmente bacteriana), inflamação crônica (vasculite, artrite), liberação de citocinas (trauma, queimado), estresse, medicamentos (adrenalina, corticoide), asplenia, reacional a neoplasias não hematológicas, infarto agudo do miocárdio, pacientes com anemia falciforme; - A neutrofilia regredie espontaneamente após o tratamento da causa; - Tabagismo: também pode cursar com neutrofilia leve; - Em caso de leucocitose com neutrofilia na ausência de algum processo infeccioso, tumoral ou inflamatório evidente, deve-se investigar mieloproliferação crônica (leucocitose primária).

Anormalidades benignas dos leucócitos

Desvio à esquerda	Leucocitose com neutrofilia e aumento do número de bastões >10% da contagem total de neutrófilos ou evidência de outras células imaturas (metamielócitos ou mielócitos), de forma escalonada. Ocorre em processos infeciosos ou inflamatórios agudos e graves ou em doenças mieloproliferativas crônicas.
Desvio à direita	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da segmentação de neutrófilos (mais de 3% com 5 ou mais lóbulos ou mais de 1% com 6 ou mais lóbulos); - Principais causas: anemia megaloblástica, infecções crônicas, insuficiência renal crônica, uso de altas doses de corticoide, mielodisplasia, medicamentos (hidroxureia).
Reação leucoeritroblástica	Leucocitose com desvio à esquerda e eritrócitos imaturos no sangue periférico (eritroblastos). Ocorre em fibrose medular, câncer metastático e hiperfuncionamento medular (hemólise ou sangramento intenso).
Reação leucemoide	Leucocitose intensa ($>50.000/\text{mm}^3$) com desvio à esquerda escalonado. É um processo secundário a um quadro inflamatório, infecioso ou tumoral grave ou a doenças mieloproliferativas crônicas (leucemia mieloide crônica).
Eosinofilia	<ul style="list-style-type: none"> - Contagem no sangue periférico maior de 500 a 1.000/mm^3; - Causas de eosinofilia: <ul style="list-style-type: none"> · Primária: mieloproliferação crônica e síndrome hipereosinofílica; · Secundária: quadros alérgicos e/ou atópicos (rinite, asma, urticária), lesões cutâneas (pênfigo), medicamentos, deficiência de corticoide (Addison) e parasitos (estrongiloïdes, ancilóstomo, toxocaríase).
Monocitose	<ul style="list-style-type: none"> - Contagem $>1.000/\text{mm}^3$; - Recacional: gestante, recém-nascido, asplenia, doenças granulomatosas, doenças infeciosas (sífilis, brucelose, febre tifoide, malária, infecções fúngicas, tuberculose), doenças inflamatórias crônicas (LES, Crohn, artrite), raros carcinomas; - Clonal: mieloproliferação crônica (leucemia mielomonocítica crônica), LMA M4 ou M5, histiocitose maligna.

3. Plaquetometria

Diminuição da contagem plaquetária

- Diminuição da produção: deficiência de B12 ou folato, doença medular (aplasia de medula, leucemia, infiltração medular), agentes tóxicos ou infeciosos;
- Excesso de destruição: infecção, processo imune;
- Hiperesplenismo.

Aumento da contagem plaquetária

- Deficiência de ferro;
- Asplenia;
- Secundário a processo infecioso, inflamação crônica ou neoplasia;
- Plaquetose primária: mieloproliferação crônica.

4. Hemograma na asplenia

Série vermelha	Corpúsculos de Howell-Jolly (restos de cromatina nuclear), acantócitos e corpos de Heinz (Hb precipitada)
Série branca	<ul style="list-style-type: none"> - Pós-operatório imediato da esplenectomia: leucocitose à custa de neutrofilia – período que dura aproximadamente de 1 a 2 semanas; - Pós-operatórios tardios e falciformes: linfocitose e monocitose discretas e persistentes.
Plaquetas	Pós-operatório imediato: plaquetose importante (até 1.000.000/ mm^3), inclusive com risco de trombose, de forma transitória, com duração de alguns meses a 2 anos

5. Hemograma na leucemia

O hemograma nas leucemias é bastante variado, com a série branca variando entre diminuída, normal e aumentada. Uma característica importante é a presença de blastos no sangue periférico (células neoplásicas imaturas mieloides ou linfoides), presente em aproximadamente 90% das leucemias agudas. Nas leucemias crônicas, pode não haver blastos em sangue periférico. A anemia normocítica e normocrômica também é um achado recente. Plaquetopenia está presente em 90% dos casos.

96

Visão global das anemias

1. Conceitos gerais

A anemia é uma das alterações hematológicas mais comuns vistas na Medicina. São várias as etiologias, e muitas vezes as diferentes especialidades abordam a anemia diretamente relacionadas à sua prática. O hematologista pode ser envolvido quando a anemia é mais pronunciada ou não responde a medidas habituais ou quando há suspeita de um problema primário hematológico.

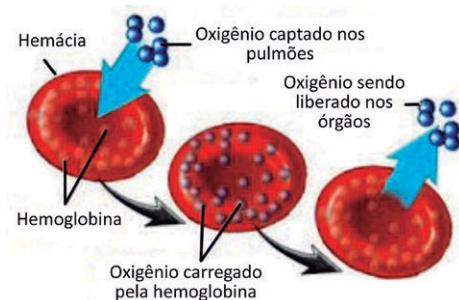


Figura 1 - Transporte de oxigênio pela hemácia

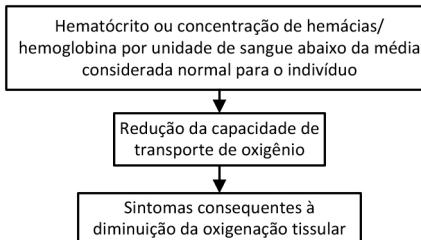


Figura 2 - Conceitos gerais de anemia

Importante

Para uma eritropoese adequada, são necessários célula-tronco hematopoética e precursores eritroides normais, estímulo adequado (eritropoetina) e nutrientes (ferro, ácido fólico, vitaminas B12 e B6, proteínas e lipídios).

2. Composição do eritrócito

- **Membrana:** bicamada lipídica e proteínas transmembranares;
- **Hemoglobina:** macromolécula presente no interior dos eritrócitos (produzindo sua cor vermelha), responsável pelo transporte de oxigênio. Compõe-se por 4 cadeias globínicas (= polipeptídio) e 4 núcleos heme (= protoporfirina + ferro).

Diagnóstico de anemia

Homens	Hb <13g/dL
Mulheres	Hb <12g/dL
Gestantes	Hb <11g/dL
Crianças entre 6 e 14 anos	Hb <12g/dL
Crianças entre 6 meses e 6 anos	Hb <11g/dL

Há vários tipos de hemoglobina, a depender da combinação das cadeias globínicas.

Tipos de hemoglobina no indivíduo normal (após o nascimento)	Composições (cadeias globínicas)	Proporções
A	2-alfa e 2-beta	95 a 98%
A2	2-alfa e 2-delta	<3,5%
F	2-alfa e 2-gama	<1%

3. Mecanismos fisiológicos adaptativos à anemia

- Aumento do débito cardíaco: “efeito hipercinético da anemia”;
- Aumento do 2,3-DPG (glicose difosfato) no interior da hemácia: liga-se à hemoglobina desoxigenada, reduzindo a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, facilitando a liberação de O₂ nos tecidos;
- Aumento da perfusão órgão-seletiva – prioriza órgãos nobres;
- Aumento da frequência respiratória – aumenta a oxigenação;
- Aumento da síntese de eritropoetina e, consequentemente, da síntese de mais hemácias.

A curva de dissociação da oxi-hemoglobina pode cair em concursos médicos. Preste atenção na Figura a seguir.

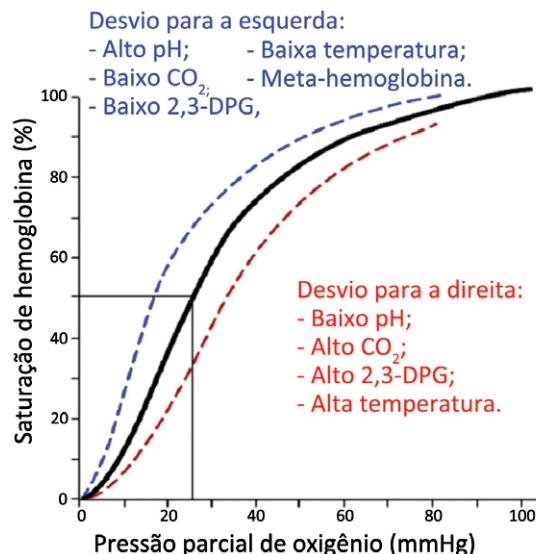


Figura 3 - Curva de dissociação da oxi-hemoglobina em um indivíduo adulto; curva de dissociação normal (linha preta): a hemoglobina está 50% saturada, resultando em pO₂ tecidual de 27mmHg (isto é, P50 = 27mmHg); desvio para a esquerda (linha azul): representa o aumento da afinidade do O₂ pela hemoglobina, com menor liberação tecidual de oxigênio, ou seja, para o mesmo P50, ocorre liberação de pO₂ de cerca de 15mmHg; desvio para a direita (linha vermelha): diminuição da afinidade da oxi-hemoglobina, com maior liberação de O₂ para os tecidos – a mesma P50 resulta em pO₂ tecidual de cerca de 37mmHg

4. Quadro clínico

A - Síndrome anêmica

Os sintomas mais frequentes são causados pela deficiência de oxigenação tecidual: astenia, síncope, cefaleia, diminuição dos rendimentos físico e intelectual, alteração do sono, diminuição da libido, alteração do humor, anorexia, dispneia aos esforços, palpitação, dor torácica e descompensação de patologias cardiovasculares, cerebrais ou respiratórias de base. Em casos graves, o paciente pode apresentar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca de alto débito (*cor anêmico*).

Pacientes cujo quadro se estabeleceu lentamente suportam níveis mais baixos de hemoglobina do que aqueles em que houve rápida instalação da anemia, como nas perdas agudas (sangramento, hemólise). Em quadros agudos, inicia-se com taquicardia, podendo evoluir com quadro de choque hipovolêmico e coma.

B - Exame físico

Podem-se encontrar palidez de pele e mucosas, taquicardia, aumento da pressão de pulso, sopros de ejeção sistólicos, diminuição da pressão diastólica e edema periférico leve. Nos casos mais graves, há letargia, confusão mental, hipotensão arterial e arritmia cardíaca.

5. Investigação etiológica

Pontos importantes da investigação:

- História clínica: tempo de evolução, hábitos e vícios (sempre questionar etilismo), história familiar, comorbidades, medicamentos em uso, história ocupacional;
- Exame físico: sinais de carência vitamínica ou de doenças associadas;
- Hemograma completo: avaliar hematócrito, hemoglobina, VCM (Volume Corpúscular Médio), CHCM (Concentração da Hemoglobina Corpúscular Média), RDW (*Red cell Distribution Width*);
- Contagem de reticulócito;
- Avaliar necessidade de outros exames adicionais: exames para afastar doença crônica e deficiências, esfregaço do sangue periférico.

Sempre checar as outras contagens contidas no hemograma na avaliação da anemia. Deve-se fazer a diferenciação de anemia isolada e anemia associada a outras citopenias, como plaquetopenia e/ou leucopenia. A presença de bicitopenia (diminuição de 2 linhagens) ou pancitopenia (diminuição das 3 linhagens sanguíneas) aponta para outras possibilidades diagnósticas e requer uma avaliação diferente da anemia sem alterações das outras linhagens.

Alterações morfológicas	Situações em que podem ser encontradas
Poiquilocitose	Qualquer doença que mostre alteração da forma das hemácias: anemia ferropriva, deficiência de vitamina B12, alterações de membrana, hemoglobinopatias
Eliptócitos/ovalócitos	Eliptocitose, talassemia, deficiência de ferro, anemia megaloblástica, mielodisplasia
Esferócitos	Anemia hemolítica autoimune, esferocitose hereditária
Dacirócitos (hemácia "em lágrima")	Mielofibrose, mieloftise
Hemácia "em alvo"	Talassemia, doença hepática, pós-esplenectomia, hemoglobinopatias S e C, deficiência de ferro
Drepanócitos (hemácia "em foice")	Doença falciforme
Acantócitos	Abetalipoproteinemia, hepatopatia alcoólica, pós-esplenectomia, má absorção
Esquizócitos	Microangiopatia (púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada, vasculite, hipertensão maligna), queimadura severa, valva cardíaca metálica
Equinócitos (hemácia crenada)	Uremia, uso de heparina, hipotireoidismo, deficiência de ácidos graxos, artefatos do esfregaço
Leptócitos (hemácias alongadas e delgadas)	Deficiência grave de ferro, talassemias
Anel de Cabot (material remanescente dos microtúbulos do citoplasma dos eritroblastos, especialmente de RNA ribossômico)	Talassemia major, anemia megaloblástica, intoxicação por chumbo, diseritropose
Corpúsculos de Howell-Jolly (restos de cromatina nuclear)	Pós-esplenectomia, anemia hemolítica, anemia megaloblástica
Pontilhado basófilo	Talassemia, intoxicação por chumbo
Corpúsculos de Heinz (hemoglobina precipitada)	Deficiência de G6PD, hemoglobinas instáveis
Corpúsculo de Pappenheimer (depósitos de ferro no eritrócito)	Hipoesplenismo, anemias sideroblásticas, talassemias e anemia megaloblástica
Rouleaux (empilhamento de hemácias)	Hipergamaglobulinemia, mieloma múltiplo
Eritroblastos	Anemia aguda, hemólise

Uma abordagem comum das anemias é a morfológica, na qual as anemias são categorizadas de acordo com o tamanho eritrocitário (micrócítica, normocítica ou macrocítica). A abordagem cinética ou fisiopatológica foca nos mecanismos responsáveis pela anemia (diminuição da produção ou aumento da destruição de células vermelhas ou perda sanguínea).

A - Classificação morfológica (hemograma e análise do sangue periférico)

Baseia-se na cor (CHCM) e no tamanho (VCM) das hemácias (Tabela a seguir):

CHCM
- Normocrômica: 32 a 36g/dL;
- Hipocrômica: <32g/dL;
- Hipercrômica: >36g/dL.

VCM

- Normocítico: 80 a 99fL;
- Microcítico: <80fL;
- Macroscítico: >99fL.

Classificação por VCM e CHCM

Hipocrônicas e microcíticas	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidade de ferro: deficiência de ferro, anemia de doença crônica, deficiência de cobre; - Síntese do heme: intoxicação por chumbo, anemia sideroblástica; - Síntese de globinas: talassemia e outras hemoglobinopatias.
Normocrônicas e normocíticas	Infiltração medular/doenças primárias da medula óssea, insuficiência renal crônica, anemia de doença crônica, fases iniciais de anemia ferropriva
Normocrônicas e macrocíticas	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica; - Efeito de medicamentos (hidroxiureia, zidovudina); reticulocitose importante (anemia hemolítica, resposta a perda sanguínea aguda); - Mielodisplasia; - Hepatopatia; - Hipotireoidismo; - Alcoolismo.
Hipercrônicas e microcíticas (ou normocíticas)	Esferocitose (por doença hereditária ou hemolítica), microangiopatia (esquizócitos)

O RDW é um índice eritrocitário que significa o coeficiente de variação do VCM e indica a anisocitose (variação de tamanho). O normal vai de 11 a 14,5%.

Classificação das anemias, de acordo com o VCM e o RDW

	RDW normal	RDW alto
VCM <80fL	<ul style="list-style-type: none"> - Talassemia; - Anemia de doença crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia ferropriva; - Beta-S-talassemia; - Microangiopatia.
VCM = 80 a 99fL	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia de doença crônica; - Insuficiência renal crônica; - Hipotireoidismo; - Hemodiluição da gravidez; - Hemorragia aguda. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia sideroblástica; - Síndrome mielodisplásica; - Deficiências mistas (B12, folato + ferro); - Anemia falciforme; - Esferocitose hereditária.
VCM >99fL	<ul style="list-style-type: none"> - Alcoolismo; - Hepatopatias; - Anemia aplásica; - Drogas antivirais; - Hipotireoidismo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica; - Hemólise; - Síndrome mielodisplásica.

B - Classificação fisiopatológica (contagem de reticulócitos)

Fundamenta-se na capacidade de formação de eritrócitos, utilizando a contagem de reticulócitos como marcador da eritropoiese. O número de reticulócitos permite a avaliação da resposta medular.

O valor relativo da contagem (porcentagem) necessita ser multiplicado pelo valor da contagem global de células vermelhas (1º parâmetro do eritrograma). Valores normais de reticulócitos são dados em números absolutos entre 40.000 e 100.000/mm³.

Cálculo do número de reticulócitos

Exemplo 1: homem com glóbulos vermelhos = 4.500.000/mm³ e reticulócito = 2%

$$\frac{4.500.000 \times 2}{100} = 90.000/\text{mm}^3$$

Exemplo 2: homem com glóbulos vermelhos = 1.200.000/mm³ e reticulócito = 2%

$$\frac{1.200.000 \times 2}{100} = 24.000/\text{mm}^3$$

Classificações fisiopatológicas	
Diminuição da produção/hipoproliferativas (<40.000/mm³)	
Síntese de hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia ferropriva; - Anemia sideroblástica; - Anemia de doença crônica.
Deficiência de eritropoetina	Doenças renais endócrinas
Doença na célula-tronco/progenitora	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia aplásica; - Aplasia pura de série vermelha.
Infiltração da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma; - Leucemia; - Carcinoma metastático; - Mielofibrose.
Deficiência da síntese do DNA	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de vitamina B12; - Deficiência de ácido fólico.
Diseritropoese	Mielodisplasias
Aumento da perda ou destruição/hiperproliferativas (≥100.000/mm³)	
Hemorragia aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Trauma; - Hemorragias digestiva, urinária, pulmonar e muscular.
Hemólise causada por mecanismos intracorpusculares	<ul style="list-style-type: none"> - Membrana: esferocitose hereditária, eliptocitose; - Hemoglobina: anemia falciforme, hemoglobinopatias C e SC, hemoglobina instável, talassemia; - Enzimas: deficiência de piruvatoquinase, deficiência de G6PD.
Hemólise causada por mecanismos extracorpusculares	<ul style="list-style-type: none"> - Imune: autoimune por anticorpos quentes ou frios e aloimune (doença hemolítica do recém-nascido, transfusões); - Microangiopática: púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, prótese cardíaca; - Grande queimado, danos químicos, venenos; - Hemoglobinúria paroxística noturna.
Hemólise por infecção	<ul style="list-style-type: none"> - Bacteriana (<i>Clostridium, Mycoplasma</i>); - Protozoários (malária, <i>Babesia</i>).
Pseudoanemia	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperesplenismo: aumento da quantidade de glóbulos retidos no compartimento extra-vascular; - Retenção hídrica (3º trimestre da gestação, soro intravenoso, edema).

97

Anemias hipoproliferativas

1. Conceitos gerais

A contagem de reticulócitos reflete a capacidade medular de recuperação da anemia, de tal forma que:

- Anemias hipoproliferativas (deficiência de produção): contagem de reticulócitos <40.000/mm³;
- Anemias hiperproliferativas: contagem de reticulócitos ≥100.000/mm³.

Principais causas das anemias hipoproliferativas

- Anemia da insuficiência renal crônica;
- Anemia das doenças endócrinas;
- Anemia por deficiência de ferro;

Principais causas das anemias hipoproliferativas

- Anemia de doença crônica;
- Anemia sideroblástica;
- Anemia megaloblástica;
- Aplasia pura da série vermelha.

2. Anemia da insuficiência renal crônica

- O grau de anemia é proporcional ao de insuficiência renal (*clearance de creatinina <25 a 30mL/min = Hb <10g/dL*);
- A anemia é normocítica e normocrômica;

Fisiopatologia

- Diminuição da produção de eritropoetina (EPO);
 - Inibição da eritropoiese por produtos tóxicos metabólicos;
 - Perdas: sangramentos, coletas de sangue frequentes, perda na hemodiálise, hemólise;
 - Carência: ácido fólico e ferro.
- Tratamento: reposição de EPO recombinante, na dose de 100 a 150UI/kg/d, 3x/sem (subcutânea). Reposição de ferro e ácido fólico quando for necessária. Valor-alvo da hemoglobina: 10 a 11,5g/dL;
 - Causas de refratariedade a EPO: ferropenia, processo inflamatório/infeccioso associado, hiperparatiroidismo secundário a insuficiência renal crônica ou intoxicação por alumínio (banho da diálise).

3. Anemia das doenças endócrinas

O sistema endócrino age direta ou indiretamente sobre a hematopoese, sendo alguns distúrbios responsáveis por quadro de anemia, que pode ser normo, macro ou microcítica.

Doenças endócrinas que podem cursar com anemia

- Hipo/hipertireoidismo: causa mais comum;
- Hipoadosteronismo (doença de Addison);
- Hiperparatiroidismo;
- Deficiência androgênica.

O tratamento consiste em tratar a doença de base.

4. Anemia por deficiência de ferro

Esse assunto é pergunta frequente nos concursos médicos.

A - Conceitos gerais

- O ferro é componente central da molécula heme, responsável direto pelo carreamento de oxigênio até os tecidos;
- A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia no mundo, em especial em países em desenvolvimento;
- As etiologias mais comuns são as perdas sanguíneas, déficits de ingestão e/ou absorção ou aumento rápido da demanda (grávidas adolescentes).

B - Metabolismo do ferro e fisiopatologia da carência

a) Conteúdo do ferro no organismo

A maior parte do ferro é transportada ligada à transferrina, com pequena quantidade livre no plasma. Seu estoque é feito, principalmente, na forma de ferritina, encontrada principalmente no fígado, baço, pulmões e corrente sanguínea. Sua dosagem sérica reflete o estoque corpóreo total, mas é preciso lembrar que é também uma proteína de fase aguda e está aumentada em situações inflamatórias.

b) Metabolismo do ferro



Figura 1 - Metabolismo do ferro

- Algumas substâncias aumentam a absorção de ferro, como substâncias ácidas (exemplo: ácido ascórbico); por sua vez, fitatos, tanatos, fosfatos, oxalatos, antiácidos, cálcio e tetraciclina reduzem sua absorção;
- Existe uma perda diária pela descamação do epitélio do tubo digestivo e da pele (entre 1 e 2mg/d) e, nas mulheres, pelo sangramento menstrual;
- O metabolismo da hemoglobina e outras substâncias que contêm ferro (enzimas, mioglobina) “reciclam” em torno de 20mg/d de ferro; assim, o balanço total é um equilíbrio entre absorção (1 a 2mg/d) e perda diária (1 a 2mg/d);
- A ferroportina e a hepcidina são proteínas reguladoras da absorção do ferro extremamente importantes no seu metabolismo: a primeira é responsável por viabilizar a saída do ferro da célula (enterócito, macrófago, hepatócito) para o plasma; já a última inibe a ferroportina, inibindo também a absorção intestinal de ferro.

Fatores etiológicos da deficiência de ferro	
Diminuição de oferta	<ul style="list-style-type: none"> - Ingesta inadequada; - Diminuição da absorção: <ul style="list-style-type: none"> · Acloridria; · Gastrectomia; · Doença celíaca; · <i>H. pylori</i>; · Gastroplastia redutora.
Aumento do consumo e perdas	<ul style="list-style-type: none"> - Sangramentos: trato gastrintestinal, fluxo menstrual aumentado; - Espoliação: doação de sangue; - Hemoglobinúria: hemólise mecânica por válvulas cardíacas metálicas, hemólise intravascular sustentada (hemoglobinúria paroxística noturna), atletas (hemólise por exercícios extenuantes); - Hemossiderose pulmonar idiopática – na síndrome de Goodpasture; - Infância e adolescência; - Gravidez e lactação; - Parasitose intestinal.



C - Quadro clínico

- Sintomas: de instalação insidiosa, da doença de base, da síndrome anêmica (fadiga, taquicardia, irritabilidade, tontura, cefaleia, taquipneia) e da ferropenia;
- Tríade específica para ferropenia: pagofagia, coiloníquia e esclera azul.

Sinais/sintomas comuns

- Unhas finas e quebradiças;
- Língua despapilada, "careca";
- Glossite, estomatite angular, gastrite;
- Pica (em especial a pagofagia – compulsão por comer gelo).

Sinais/sintomas raros

- Coiloníquia (unha "em colher");
- Síndromes de Plummer-Vinson ou de Paterson-Kelly: tríade disfagia intermitente + ferropenia + membrana esofágica;
- Esclera azul;
- Infecções recorrentes digestivas ou genitais por *Candida albicans*.



Figura 2 - Exemplo de glossite com estomatite angular e coiloníquia

D - Laboratório

- Avaliar ferro sérico, saturação de ferro, capacidade total de ligação do ferro (TIBC – Total Iron Binding Capacity), ferritina e reticulócitos para avaliar deficiência de ferro;
- Mielograma com pesquisa de ferro medular com coloração de Perls (avalia estoque nos macrófagos – de pouca aplicação clínica).

Para chegar a alterações hematológicas, a depleção de ferro obedece resumidamente às seguintes fases:

Etapas	Características	Achados laboratoriais
1º: depleção dos estoques de ferro	A ferritina é o indicador mais confiável do status de ferro no organismo.	<ul style="list-style-type: none"> - Ferritina <30mg/L (pode aumentar se infecção/inflamação associada à ferropenia); - Ferro ainda está normal.
2º: continuação da formação de eritrócitos	Não resta mais ferro para ser mobilizado.	<ul style="list-style-type: none"> - Queda dos níveis de ferro circulante e saturação de transferrina; - Aumento da capacidade total de ligação do ferro, da transferrina e do receptor de transferrina solúvel.
3º: formação de hemácias patológicas	São formadas hemácias com pouco conteúdo e volumes corpusculares mais baixos.	<ul style="list-style-type: none"> - Hipocromia = HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) baixa; - Microcitose = VCM (Volume Corpuscular Médio) baixo; - Anisocitose e poiquilocitose; - Plaquetose por estímulo de EPO; - RDW (Red cell Distribution Width) >15%; - Reticulócito diminuído.

E - Diagnóstico diferencial

Anemia ferropriva	<ul style="list-style-type: none"> - Ferro medular ausente; - Saturações de transferrina e ferritina baixas; - Capacidade total de ligação do ferro e transferrina aumentada.
-------------------	--

Anemia de doença crônica	<ul style="list-style-type: none"> - Ferro medular normal; - Ferritina normal ou elevada; - Saturação de transferrina baixa (entre 15 e 20%); - Capacidade total de ligação do ferro diminuída.
Talassemia	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente VCM <60fL; - Contagem de eritrócitos por mm³ normal ou aumentada; - RDW normal; - Ferritina normal ou elevada.
Anemia sideroblástica	<ul style="list-style-type: none"> - Ferro sérico e ferritina normais ou elevados; - Sideroblastos na medula óssea característicos.
Hemoglobinopatia C (em homozigose)	<ul style="list-style-type: none"> - Associa-se à presença de anemia discreta e esplenomegalia com antecedentes familiares de anemia; - Eletroforese de hemoglobina confirma o diagnóstico; - Em heterozigose, é assintomática; em homozigose, cursa com VCM baixo (<70fL).

F - Tratamento

Deve-se sempre investigar e tratar a causa da anemia ferropriva.

a) Ferro oral

- Ainda é a melhor via de tratamento; em geral, sulfato ferroso, a ser ingerido em períodos distantes das refeições; dose de 2 a 3mg de ferro elementar/kg/d ou 5mg de sulfato ferroso/kg/d (2 a 4 comprimidos ao dia). Pode haver dispesia, dor epigástrica, diarreia ou constipação, muitas vezes controlada com ingestão do medicamento após as refeições, fracionamento ou redução da dose; o aporte de ferro oral deve ser mantido até a normalização dos níveis de hemoglobina e por mais 4 a 6 meses, para garantir a restituição dos estoques; recomenda-se nova dosagem de ferritina sérica após o término da reposição de ferro oral, para confirmar a normalização das reservas (deixando um intervalo de ao menos 7 dias entre a última dose da medicação e a coleta do exame);
- Para avaliação da eficácia da reposição do ferro, tem-se que o pico reticulocítario ocorre de 5 a 7 dias após o início do tratamento com elevação de hemoglobina em 3 semanas de pelo menos 2g/dL (0,2g/dL/d).

b) Ferro parenteral – indicações

A gravidade da anemia não faz parte das indicações de ferro parenteral. As indicações incluem intolerância ao ferro oral, pós-gastrectomia, doenças inflamatórias intestinais, pacientes em hemodiálise e casos em que o ferro oral não é suficiente para corrigir as necessidades (seja por adesão do paciente, seja pela presença de efeitos colaterais).

5. Anemia de doença crônica

A - Considerações gerais

A anemia de doença crônica é a etiologia mais frequente de anemia em indivíduos hospitalizados. Ocorre uma resposta hematológica insuficiente perante as injúrias sistêmicas, como inflamação, infecção, trauma, insuficiência cardíaca, diabetes, hepatopatia, trombose e neoplasia.

B - Fisiopatologia

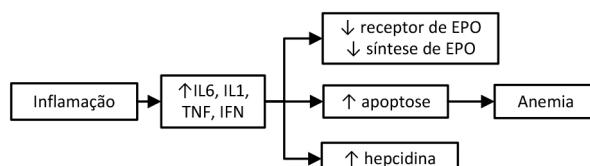


Figura 3 - Fisiopatologia da anemia de doença crônica

Há diminuição nos níveis de ferro sérico e de sua disponibilização para a série eritroide, porém não ocorre diminuição dos estoques medulares nem da dosagem de ferritina sérica.

C - Quadros clínico e laboratorial

Sempre se suspeita desse tipo de anemia em portadores conhecidos de alguma doença crônica. Deve-se, ainda, investigar a coexistência de deficiência nutricional. A sintomatologia é composta por sintomas decorrentes da anemia e da doença de base.

Ferro sérico	Baixo, às vezes chegando a níveis mínimos
Capacidade de ligação do ferro	Diminuída
Saturação de transferrina	Normal ou diminuída
Ferritina	Normal ou elevada (proteína de fase aguda)
Ferro medular	Normal ou aumentado
Hemoglobina	Níveis abaixo de 8g/dL raros, exceto na associação a insuficiência renal ou carência nutricional
Morfologia eritrocitária	Normocítica/normocrômica (pode ser também micro/hipo)
Reticulócitos	Diminuídos
Atividade inflamatória	Elevação de VHS e/ou proteína C reativa

D - Diagnóstico diferencial

- Anemia por insuficiência renal (principal);
- Anemias secundárias às doenças endócrinas: hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, insuficiência adrenal;
- Anemia ferropriva;
- Talassemia;
- Anemia sideroblástica;
- Deficiência de cobre;
- Intoxicação por chumbo;
- Hemoglobinopatia C.

E - Tratamento

A terapêutica consiste em tratar a doença de base. Em casos de doença de base grave com tratamento difícil, podem ser necessárias transfusões. A EPO recombinante injetável está indicada aos casos de hemoglobina <10g/dL, sendo o valor da dosagem de EPO sérica <500UI/L um bom preditor de resposta a esse tratamento. Reposição de ferro concomitante para manter a ferritina ≥100ng/dL e a saturação de transferrina ≥20% deve ser realizada.

6. Anemia sideroblástica

A - Considerações gerais

A síntese de hemoglobina está reduzida por falha na síntese da protoporfirina, que, juntamente com a molécula de ferro, forma o heme. O metabolismo deste se dá nas mitocôndrias, e, desta forma, o ferro não utilizado é depositado nas mitocôndrias dos eritroblastos e dos macrófagos.

A coloração para ferro medular (azul da Prússia ou coloração de Perls) é específica para revelar os depósitos e demonstra a presença dos sideroblastos “em anel” (ferro depositado ao redor do núcleo do eritroblasto).

Causas	
Formas adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> - Constitui a maior parte das anemias sideroblásticas; - Causa mais frequente: mielodisplasia; - Outras: alcoolismo, cloranfenicol, agentes anti-Tb, intoxicação por chumbo e deficiência de cobre.
Forma hereditária	Baixa incidência, manifestação precoce, ligada ao X; deficiência da enzima ácido delta-amino-levulínico sintetase (ALAS) para a formação da protoporfirina

B - Quadros clínico e laboratorial

Ferro sérico	Elevado
Ferritina	Elevada
Saturação de transferrina	Elevada
Hemoglobina	Entre 7 e 9g/dL
Morfologia eritrocitária	- Microcítica e hipocromia (congênita), macrocítica (adquirida); - Anisopoiquilocitose.
Coloração de ferro medular	- Aumento generalizado nos depósitos de ferro; - Presença de sideroblastos "em anel".
Intoxicação por chumbo	- Pontilhado basófilo eritroide característico; - Níveis séricos de chumbo elevados.

C - Diagnóstico

Aspirado da medula óssea – hiperplasia eritroide e sinais de eritropoese ineficaz (produção eritroide medular que não se traduz em aparecimento de reticulócitos no sangue periférico).

D - Tratamento

De acordo com a causa:

- **Uso de drogas:** suspensão;
- **Alcoolismo:** suspensão e suplementação com vitamina B6 e ácido fólico;
- **Intoxicação por chumbo:** quelação do metal pesado;
- **Deficiência do cobre:** suplementação;
- **Mielodisplasia:** piridoxina (vitamina B6), transplante de célula-tronco hematopoética ou quimioterapia, a depender da classificação e dos fatores prognósticos;
- **Forma hereditária:** uso de piridoxina;
- **Monitorização do nível de ferro:** deve-se fazer sempre (considerar quelação de ferro em casos de evolução para hemocromatose secundária). O uso de EPO pode ser eficaz em alguns pacientes e transfusões podem ser necessárias por toda a vida nas displasias.

7. Anemia megaloblástica

Resulta da síntese comprometida do DNA, podendo ocorrer somente anemia ou também pancitopenia. Nessa doença, a divisão celular é lenta e inadequada, porém o desenvolvimento citoplasmático progride normalmente (dissociação núcleo-citoplasmática), de modo que células megaloblásticas tendem a ser grandes, com proporção aumentada de RNA em relação ao DNA. Há alterações morfológicas (megaloblásticas) em todas as linhagens, incluindo a granulocítica e a megacariocítica.

Etiologia
- Deficiência de cobalamina (vitamina B12);
- Deficiência de folato;
- Drogas;
- Outros: mielodisplasia, deficiências enzimáticas raras.

A - Anemia por deficiência de vitamina B12

a) Considerações gerais

A vitamina B12 atua como cofator de 2 reações importantes na síntese de DNA em humanos: na conversão de homocisteína em metionina e consequente síntese de tetra-hidrofolato (como metilcobalamina) e na conversão de metilmalonilcoenzima A em succinilcoenzima A (como adenosilcobalamina). Toda a vitamina B12 presente no corpo humano provém da dieta e está presente em todos os alimentos de origem animal.

b) Fisiopatologia

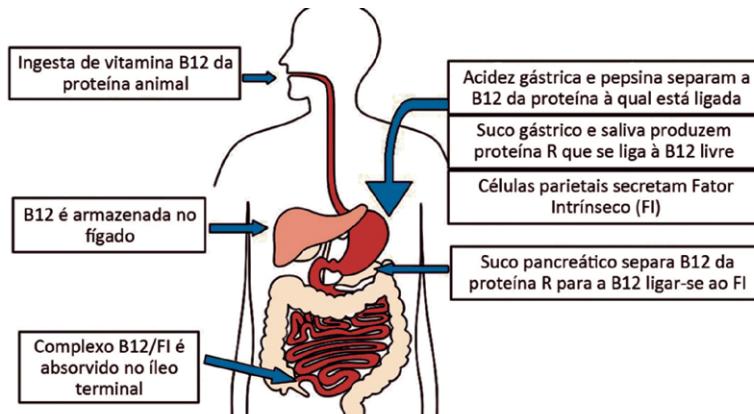


Figura 4 - Absorção da vitamina B12

- Quanto à B12 plasmática, 90% circulam ligados às transcobalaminas, porém apenas a transcobalamina II transporta a vitamina B12 para o interior das células;
- A carência pode levar mais de 3 anos para se estabelecer após a instalação de um bloqueio de absorção (grande armazenamento hepático).

Causas de deficiência de B12	
Anemia perniciosa	<ul style="list-style-type: none"> - Causa mais comum; - Doença autoimune que geralmente se manifesta em adultos; - Lesão autoimune e gastrite atrófica; - Pode estar associada a outras alterações imunológicas, como deficiência de IgA, insuficiência endócrina poliglandular, vitiligo e hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto); - Diminuição do fator intrínseco por anticorpos anticélula parietal/gastrite atrófica e anti-FI; - Risco aumentado de neoplasia gástrica e tumor carcinoide (vigilância com endoscopia anual).
Gástrica	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrectomia (cirurgias bariátricas); - Doença péptica grave (por retirada da camada de mucosa produtora de FI e diminuição da acidez gástrica).
Íleo	<ul style="list-style-type: none"> - Ileostomia: retirada do local de absorção da B12; - Doença de Crohn: retardo de absorção ileal de B12; - Tuberculose/linfoma intestinal; - Síndrome da "alça cega": crescimento bacteriano excessivo que leva à competição pela B12 no lúmen intestinal.
Pâncreas	Insuficiência pancreática
Diphyllobothrium latum	Parasita que afeta peixes de águas frias e que pode causar infestação intestinal
Ausência de ingestão	<ul style="list-style-type: none"> - É raríssima; - Afeta vegetarianos que não ingerem ovos nem produtos lácteos.
Medicamentos	Biguanida, neomicina e inibidor da bomba de prótons.

c) Quadro clínico

- Os sintomas estão relacionados com a citopenia existente: anemia (astenia, dispneia aos esforços); sangramentos, quando se instala plaquetopenia; e infecções de repetição nas leucopenias. Podem ocorrer, ainda, mudanças nas mucosas como glossite. Anorexia e diarreia também podem estar presentes. Ao exame físico, observam-se palidez e, às vezes, icterícia leve;
- Existe síndrome neurológica complexa específica da carência de vitamina B12 chamada degeneração combinada subaguda: os nervos periféricos são os primeiros a serem afetados, manifestados como parestesia, com subsequente lesão no corno posterior da medula espinal, resultando em redução da propriocepção e da sensação vibratória. Em casos mais graves, há alterações neuropsiquiátricas graves, podendo evoluir até para demência. As manifestações neurológicas podem preceder o quadro hematológico, surgir de forma concomitante ou ser independentes dele.



d) Alterações laboratoriais

- A alteração principal é a macrocitose. No esfregaço de sangue periférico, notam-se anisopoiquilocitose acentuada e hipersegmentação nuclear de neutrófilos. A contagem de plaquetas e granulócitos pode estar reduzida, e os reticulócitos estão baixos. Há aumento pronunciado de desidrogenase láctica e discreto aumento de bilirrubina indireta;
- O padrão-ouro para o diagnóstico consiste na dosagem de homocisteína sérica e ácido metilmalônico sérico e urinário;
- O teste de Schilling permite o diagnóstico diferencial entre a anemia perniciosa e as falhas de absorção de vitamina B12, que ocorrem sem relação com a falta de fator intrínseco. Podem-se dosar, ainda, anticorpo antifator intrínseco, anticélula parietal e gastrina sérica.

e) Tratamento

Procede-se à reposição de vitamina B12, oral ou intramuscular, avaliando sempre a causa-base que levou à carença de cianocobalamina. Na anemia perniciosa, deve-se realizar reposição de forma permanente. Os sintomas do sistema nervoso central serão reversíveis caso tenham pouco tempo de evolução (menos de 6 meses), mas podem ficar sequelas permanentes caso o tratamento não seja iniciado precocemente.

A reposição de folato isoladamente é capaz de corrigir a anemia, porém pode piorar o quadro neurológico se utilizado antes do início da reposição de vitamina B12. Espera-se pico de contagem reticulocitária no final da 1^a semana de tratamento, e a normalização laboratorial acontece em 2 meses após o início da terapêutica.

B - Anemia por deficiência de ácido fólico

a) Considerações gerais

O ácido fólico atua na síntese de DNA e na conversão da homocisteína em metionina e do desoxiuridilato em timidilato, além de estar presente na maioria das frutas e dos vegetais crus (principalmente nos cítricos e nas folhas verdes). Os estoques corpóreos suprem os requerimentos orgânicos por 2 a 3 meses. A absorção acontece no jejuno proximal.

Causas de deficiência de ácido fólico	
Ausência de ingestão	<ul style="list-style-type: none"> - Causa mais comum; - Alcoólatras, anoréxicos, pessoas que não ingerem frutas ou vegetais crus.
Déficit de absorção	<ul style="list-style-type: none"> - Causa rara; - Em indivíduos com síndromes disabsortivas crônicas.
Drogas	<ul style="list-style-type: none"> - Fenitoína, sulfassalazina e sulfametoxazol-trimetoprima; - Metotrexato provoca anemia por deficiência funcional de AF – diminui o metabólito ativo do folato.
Aumento de demanda	<ul style="list-style-type: none"> - Gestação; - Doenças esfoliativas cutâneas crônicas; - Hemólise crônica.
Hemodiálise	AF dialisável

b) Quadros clínico e laboratorial

São semelhantes ao da deficiência de B12, porém sem o quadro neurológico associado. Laboratorialmente, os perfis também são semelhantes, porém somente com aumento isolado de homocisteína (sem aumento concomitante de ácido metilmalônico); em geral, o ácido fólico sérico está abaixo de 3ng/mL.

c) Tratamento

A dose de ácido fólico oral é de 1mg/d (formas comerciais disponíveis são de 2 ou 5mg), e espera-se uma resposta rápida. O tratamento deve ser continuado até a completa recuperação hematológica e a avaliação da causa da anemia.

d) Diagnóstico diferencial de macrocitose

- Drogas;
- Alcoolismo/doença hepática alcoólica;
- Hipotireoidismo;
- Mieloma múltiplo (falsa macrocitose);
- Síndrome mielodisplásica;
- Anemia aplásica;
- Leucemias agudas.

8. Aplasia pura da série vermelha

A - Considerações gerais

A aplasia pura da série vermelha é uma condição em que os precursores eritroides na medula estão ausentes, porém as outras linhagens estão normais, manifestando-se como anemia normocrômica, com ausência virtual de reticulócitos.

Causas		
Formas congênitas	Mais frequentes	Anemia de Diamond-Blackfan
	Associadas a anomalias físicas	<ul style="list-style-type: none"> - Lesões em <i>stem cells</i> intraútero; - Manifestações ao nascimento.
Formas adquiridas	Autoimunes	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopáticas (mediado por linfócito T ou anticorpo IgG); - Associadas a: <ul style="list-style-type: none"> · Lúpus eritematoso sistêmico; · Artrite reumatoide.
		<ul style="list-style-type: none"> - Fenitoína; - EPO recombinante; - Cloranfenicol.
	Timoma	<ul style="list-style-type: none"> Investigação obrigatória (5% dos casos) - Leucemia de linfócito <i>large granular</i>; - Leucemia linfoide crônica; - Linfomas não Hodgkin (raro).
	Linfoproliferações	
	Complicação de usuários de EPO recombinante	<ul style="list-style-type: none"> Formação de anticorpos anti-EPO
	Infecção pelo parvovírus B19 (eritrovírus)	<ul style="list-style-type: none"> - Instalação lenta; a recuperação acontece com a cura da infecção; - Manifestações clínicas mais evidentes nos portadores de anemias hemolíticas crônicas, como a anemia falciforme.

B - Quadros clínico e laboratorial

Os sintomas são apenas os relacionados à anemia ou à doença associada, como linfoproliferação e lúpus eritematoso sistêmico. No timoma, pode haver miastenia *gravis* associado a aplasia.

Achados laboratoriais	
Hemoglobina	<6g/dL
Morfologia eritrocitária	Normocítica/normocrômica
Reticulócitos	Muito diminuídos <10.000/mm ³
Mielograma	Normocelularidade global da medula óssea e ausência virtual de precursores eritroides

C - Diagnóstico diferencial

Anemia aplásica (principal)	Diminuição dos precursores de todas as linhagens celulares
Anemia hemolítica autoimune	Reticulocitose, bilirrubina indireta e desidrogenase láctica aumentadas e teste de antiglobulina direto positivo
Síndromes mielodisplásicas	Morfologia displásica na medula óssea característica

D - Tratamento

Formas adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> - O tratamento da patologia de base é fundamental; - Se houver suspeita de ação de drogas, deve-se suspender o uso; - Timoma: exérese do tumor; - Idiopática: imunossupressor – corticoide, globulina antitimocítica, ciclosporina, azatioprina; - Se infecção por parvovírus: imunglobulina intravenosa.
Formas congênitas (anemia de Diamond-Blackfan)	<ul style="list-style-type: none"> - 60 a 70% de resposta ao uso de corticoterapia; - Transplante alógênico de células-tronco hematopoéticas, para que o paciente não seja dependente de transfusões de concentrado de hemácias por toda a vida.

98

Anemias hiperproliferativas

1. Anemia pós-hemorrágica

Causas	Quadros clínicos	Laboratório	Tratamentos
Perda aguda de sangue	Sinais/sintomas de hipovolemia e hipoxemia	Imediato: hemograma normal ou queda discreta do valor de hemoglobina	- Reposição volêmica com cristaloide; - Transfusão de hemácia para sangramento grave: >30% da volemia.
		Horas após: queda da hemoglobina proporcional ao volume de sangue perdido	Transfusão de plasma fresco congelado e/ou plaquetas, a depender da gravidade do sangramento e da causa
		Dias após: aumento de eritropoetina, reticulocitose e melhora progressiva da hemoglobina	Resolução da causa do sangramento
Perda crônica de sangue	Sinais/sintomas de síndrome anêmica	Anemia hipocrômica/microcítica	Reposição de ferro
		Ferropenia	Tratamento da causa do sangramento
		Reticulocitopenia	Transfusão de hemácias apenas em casos de anemia sintomática

Na perda crônica de sangue, é sempre importante a investigação do trato digestivo (com endoscopia digestiva alta e colonoscopia) e ginecológico.

2. Conceitos gerais das anemias hemolíticas

- Trata-se de um grupo de patologias em que a anemia se estabelece por redução do tempo de sobrevida eritrocitário;
- A classificação das anemias hemolíticas pode ser feita em relação à causa da hemólise (alterações intra ou extracorpusculares) ou ao local predominante da hemólise (intra ou extravasculares);
- A gravidade e o tipo da alteração eritrocitária determinam o local da hemólise. Pacientes com hemólise intravascular (hemólise grave e de instalação abrupta) apresentam, além das características laboratoriais da hemólise, hemoglobina livre na urina (hemoglobinúria) e no sangue, muitas vezes com comprometimento da função renal (depósito de hemoglobina livre).

Quadro clínico	- Sintomas de síndrome anêmica;
	- Palidez cutânea;
	- Icterícia;
	- Esplenomegalia leve.
Quadro laboratorial	- Queda de hemoglobina;
	- Aumento de reticulócito;
	- Aumento de desidrogenase láctica;
	- Aumento de bilirrubina indireta;
	- Queda de haptoglobina.

Extravascular		Intravascular
Intrínseca	Extrínseca	
- Deficiência de enzimas: · Deficiência de G6PD; · Deficiência de piruvatoquinase.	AHAI	Defeito em válvula cardíaca metálica
- Defeitos de membrana: · Esferocitose hereditária; · Eliptocitose; · Xerocitose.	- Queimadura; - Hiperesplenismo.	- Microangiopatia: · Púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome HELLP, vasculite. - Infecção: · Malária grave; · Toxina do <i>Clostridium</i> .

Extravascular		Intravascular
Intrínseca	Extrínseca	
<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinopatia: <ul style="list-style-type: none"> · Anemia falciforme; · Talassemias; · Hemoglobinas instáveis; · Meta-hemoglobinemia; · Hemoglobinopatia C e outras. 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções: <ul style="list-style-type: none"> · Babesiose; · Malária. - Outros: <ul style="list-style-type: none"> · Picada de inseto; · Veneno de cobra; · Doença hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinúria paroxística noturna; - Reação hemolítica aguda pós-transfusional; - Queimadura grave; - Hemólise osmótica por solução hipotônica; - Veneno de cobra.

AHAL: anemia hemolítica autoimune.

3. Anemia falciforme

A - Considerações gerais

- Doença hematológica hereditária mais comum do mundo;
- Maior prevalência na raça negra;
- Doença hereditária autossômica recessiva: no códon 6 do gene da globina beta do cromossomo 11: a Adenina (A) é substituída pela Timina (T – GAG-GTG), resultando na substituição do aminoácido glutamilo por valina e na formação de uma hemoglobina anormal (hemoglobina S);
- Doença em que o gene mutado ocorre em homozigose (SS);
- O gene da HbS pode combinar com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobinas C (HbC) e D (HbD) e betatalassemia, gerando combinações sintomáticas denominadas hemoglobinopatias SC e SD e S-betatalassemia (doença falciforme);
- Indivíduos em heterozigose (AS) são portadores do traço falciforme e não necessitam de nenhuma intervenção terapêutica;
- Anemia falciforme é tema constantemente solicitado em concursos médicos.

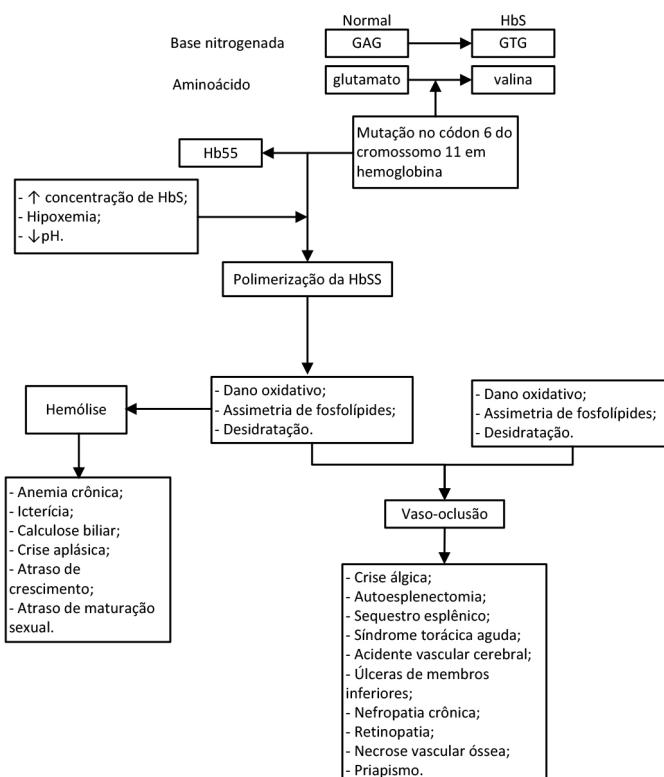


Figura 1 - Fisiopatologia

De modo geral, além da anemia crônica, as diferentes formas de doenças falciformes caracterizam-se por numerosas complicações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade e redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida.

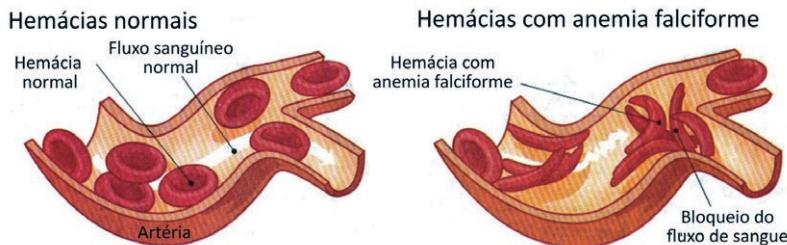


Figura 2 - Hemoglobina na anemia falciforme: (A) em pessoas saudáveis, as hemácias (glóbulos vermelhos) são redondas e maleáveis, por isso elas circulam com facilidade pelos vasos sanguíneos, e (B) em pessoas com anemia falciforme, as hemácias são rígidas e têm o formato de uma foice. Elas têm mais dificuldade para circular pelos vasos

B - Quadro clínico

- Em geral, quanto maior é a quantidade de HbS, mais grave é a doença;
- Inicia-se no 1º ano de vida, quando caem os níveis de hemoglobina fetal (perda do fator protetor, pois tem alta afinidade pelo oxigênio) com anemia hemolítica crônica e esplenomegalia (primeiros anos de vida);
- Anemia hemolítica crônica persiste por toda a vida e cursa com icterícia e colecistopatia calculosa por cálculos de bilirrubinato;
- Esplenomegalia pode persistir entre os pacientes com doenças mistas (por exemplo, HbSC). Autoesplenectomia acontece nos casos SS (por infartos esplênicos), o que reduz a capacidade de opsonização e aumenta o risco de infecções por germes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *Salmonella* sp.);
- O quadro clínico é amplo e a manifestação mais característica é crise álgica ou vaso-oclusiva, que leva a quadros isquêmicos difusos, com intensa dor e, eventualmente, febre baixa;
- As crises álgicas costumam ser deflagradas por quadros infecciosos, desidratação, mudanças bruscas na temperatura, menstruação, ingestão de bebida alcoólica, estresse ou hipóxia. Valor alto de hemoglobina (>8,5g/dL) é considerado fator de risco para crise álgica;
- Em crianças em idade pré-escolar, há “síndrome mão-pé” ou dactilite, com edema, calor e rubor das mãos e dos pés por vaso-oclusão, além de dor intensa;
- Os microinfartos renais levam a defeitos tubulares de concentração e hematúria por infarto papilar; proteinúria e hipertensão; necrose papilar; isquemia parenquimatoso com insuficiência renal crônica; *diabetes insipidus nefrogênico* e alto risco para carcinoma medular renal;
- A retinopatia proliferativa é similar à do diabetes, podendo levar a cegueira, oclusão da artéria retiniana, descolamento de retina e hemorragia;
- Observam-se osteonecrose (necrose óssea isquêmica ou necrose asséptica – espinha “em boca de peixe”), osteomielite, infarto da medula óssea (com reticulocitopenia e/ou pancitopenia) e embolia gordurosa;
- As úlceras perimaleolares são causadas pelas micro-obstruções vasculares e que acometem tornozelos, acima dos maléolos lateral e medial; mais raramente, surgem na região pré-tibial e no dorso do pé;
- Observam-se, ainda, infartos pulmonares e hipertensão pulmonar.



Figura 3 - Exemplo de dactilite em anemia falciforme

Síndromes dolorosas Agudas

- Dor torácica aguda;
- Colecistite;
- Síndrome mão-pé;
- Crises álgicas;
- Priapismo;
- Síndrome do quadrante superior direito;
- Sequestro esplênico.

Crônicas

- Artrite;
- Artropatia;
- Necrose asséptica avascular;
- Úlceras nos membros;
- Colapso do corpo vertebral.

Outras situações clínicas

Crise hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> - Há exacerbação da hemólise, com reticulocitose importante; - Geralmente é deflagrada por infecções, crises álgicas ou medicamentos.
Crise aplásica	<ul style="list-style-type: none"> - Há queda de hemoglobina e de reticulócitos (por intensa diminuição transitória de proliferação medular); - As causas são deficiência de folato e infecção por parvovírus B19 (raramente outros agentes infecciosos); - O tratamento consiste em suporte transfusional, ácido fólico e, se necessário, imunoglobulina para o tratamento do parvovírus.
Síndrome torácica aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Caracteriza-se por febre, dor torácica, hipoxemia e nova opacidade radiológica pulmonar; - Cerca de 50% apresentam ao menos 1 episódio no decurso da doença, sendo a 2ª causa mais frequente de hospitalizações desses pacientes e com taxa de óbitos ao redor de 4% em adultos; - É multifatorial: após crise vaso-oclusiva, infecção, embolia gordurosa, hiper-hidratação, hipoxemia ou microatelectasias; - Em 1/3 dos pacientes, o raio x de tórax pode estar inicialmente normal; - São diagnósticos diferenciais pneumonia e doença pulmonar vaso-oclusiva, como embolia pulmonar, infarto ósseo, síndrome coronariana aguda e síndrome da embolia gordurosa (geralmente associada a dor óssea, alteração do nível de consciência, trombocitopenia, hipocalcemia e hiperricemias); - Petéquias na conjuntiva e no tórax podem reforçar o diagnóstico; - O tratamento consiste em hidratação, oxigenoterapia, fisioterapia respiratória para prevenir atelectasias, analgesia, transfusão de hemácias para manter HbS <30%, antibiototerapia empírica (macrolídeo e/ou quinolona para cobrir <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydophila pneumoniae</i>) e profilaxia para eventos de tromboembolismo venoso;
Crise de sequestro	<ul style="list-style-type: none"> - Observa-se queda súbita e intensa de hemoglobina (geralmente, também há leucopenia e plaquetopenia), com reticulocitose e sinais/sintomas de hipovolemia, muitas vezes severa, podendo levar a óbito, esplenomegalia e dor abdominal; - Afeta crianças em idade pré-escolar e pacientes com HbSC ou HbS/beta (situações em que há persistência do baço); - É causada pelo aprisionamento de eritrócitos no baço, desencadeado por quadros infecciosos; - O tratamento consiste em reposição volêmica e transfusão de hemácias cautelosa; - É alta a taxa de recorrência em crianças.

Quadros infecciosos são comuns, principalmente devido à diminuição da capacidade de opsonização por hiperesplenismo. A história de anemia falciforme é importante para início de antibiótico empírico na suspeita de quadro infeccioso.

Quadros infecciosos

Quadro clínico	Prováveis patógenos
Bacteriemia	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>; - <i>Haemophilus influenzae</i>.
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>; - <i>Haemophilus influenzae</i>.

Quadros infecciosos

Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>; - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>; - <i>Chlamydophila pneumoniae</i>.
Osteomielite/ artrite séptica	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Salmonella</i>; - <i>Staphylococcus aureus</i>; - <i>Streptococcus pneumoniae</i>.

C - Laboratório

Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina em torno de 7; - Leucócitos em torno de 12 e 15.000/mm³; - Trombocitose (asplênico); - Trombocitopenia (hiperesplenismo nas hemoglobinopatias mistas com grande esplenomegalia).
Sangue periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de hemácias "em foice", reticulocitose, eritroblastos circulantes; - Quando ocorre autoesplenectomia: presença de corpúsculos de Howell-Jolly.
Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirrubinas elevadas, predomínio da forma indireta e aumento de desidrogenase láctica como sinal de hemólise; - Elevação crônica de enzimas hepáticas; - Evidências de colestase por cálculos de bilirrubinato: elevação da fosfatase alcalina, da gammaglutamyltranspeptidase e da bilirrubina direta.
Eletroforese de hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmação do diagnóstico: níveis de HbS entre 85 e 98% nos indivíduos SS, ausência de HbA1; - A associação a outras hemoglobinopatias reduz os níveis de HbS: HbA1 ausente nos casos de SBO talassemia e presente em SB+ talassemia; - Níveis de hemoglobina F variáveis.

Os achados em sangue periférico da anemia falciforme (hemácias "em foice" e corpúsculos de Howell-Jolly) podem ser perguntados em concursos médicos.

A eletroforese de hemoglobina é o exame que faz a confirmação do diagnóstico de anemia falciforme.

D - Tratamento

Não existe tratamento específico para anemia ou doença falciforme, apenas de suporte.

Ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> Evita a falência medular por esgotamento dos estoques da substância.
Hidroxiureia	<ul style="list-style-type: none"> - Diminui a morbidade e aumenta a sobrevida em pacientes selecionados; - Eleva a síntese de hemoglobina fetal, diminui o número de granulócitos e reticulócitos e diminui a aderência da hemácia à parede vascular; - É indicada a pacientes com frequentes crises álgicas com necessidade de internação, antecedente de síndrome torácica aguda, anemia sintomática grave e história de outros eventos vaso-occlusivos graves.
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona é o antibiótico ideal para a maioria das infecções bacterianas na anemia falciforme.
Transfusão de hemácias	<ul style="list-style-type: none"> - Terapêutica: anemia sintomática, crise aplásica, crise de sequestro, fase aguda do acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda e falência aguda de múltiplos órgãos; - Profilática: na profilaxia primária e secundária de acidente vascular cerebral.
Quelante de ferro	<ul style="list-style-type: none"> Administra-se desferroxamina, deferasirox ou deferiprona para tratamento da sobrecarga de ferro, iniciando-se quando ferritina >1.000 a 1.500ng/dL.
Transplante de medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - Único tratamento com potencial curativo, havendo poucos centros com experiência; - Destinado apenas aos casos de pior prognóstico.
Profilaxias	<ul style="list-style-type: none"> - Contra germes encapsulados: vacinas antipneumocócica e anti-<i>Haemophilus</i> a partir dos 2 anos de vida; - Imunização para vírus <i>Influenza</i>; - Imunização contra o vírus da hepatite B, devido ao risco relacionado às frequentes hemotransfusões; - Penicilina oral em dose profilática para evitar os casos de sepse por pneumococo (principal causa de óbito na infância). É seguro suspender a partir do 5º ano de vida.

*Observação: crianças com doença falciforme e febre (>38,5°C) devem ser tratadas como de risco para septicemia grave; internar, realizar hemoculturas e culturas de nasofaringe (procurando colonização por *S. pneumoniae* e possível identificação de cepas resistentes) e imediatamente iniciar antibioticoterapia empírica (ampicilina, amoxicilina ou ceftriaxona).*

E - Outras situações especiais

Crise álgica no pronto-socorro	<ul style="list-style-type: none"> - Analgesia: anti-inflamatórios não hormonais (com cuidado devido a lesão renal, comum na falciforme) e analgésicos comuns e/ou opiáceos fracos (tramadol, codeína) para dor de leve a moderada intensidade; opiáceos fortes (morfina) para dor intensa; - Hidratação: manter o paciente euvolêmico; - Transfusão em síndrome torácica aguda, crise aplásica, sequestro esplênico e anemia sintomática (não alivia a dor); - Investigação e tratamento das infecções (atenção especial às crianças); - Oxigenoterapia: apenas se houver hipoxemia.
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI)	<ul style="list-style-type: none"> - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste. A ressonância nuclear magnética é melhor para a avaliação das lesões isquêmicas; - O adulto deve ser avaliado para receber t-PA (trombolítico) na fase aguda do AVCI quando houver indicação; - Na criança, o tratamento na fase aguda consiste em hidratação, transfusão e ácido acetilsalicílico ou heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular; - Profilaxia primária: para crianças com ultrassonografia Doppler transcraniana evidenciando fluxo aumentado na artéria cerebral média ou na carótida interna – alto risco de AVC; indicado programa de transfusão crônica; - Prevenção secundária: transfusão crônica para manter HbS <30%. Em adultos: ácido acetilsalicílico.
Falência de múltiplos órgãos aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Associação às crises álgicas graves nos pacientes HbSS; - Realizar suporte transfusional com eritrocitoaférrese pode reverter o quadro.
Priapismo	<ul style="list-style-type: none"> - Ereção involuntária, sustentada, dolorosa, devida à vaso-oclusão que obstrui a drenagem venosa do pênis; - O priapismo prolongado (duração superior a 2 a 3 horas) é uma emergência – risco de disfunção erétil; - O tratamento consiste em analgesia com opioide forte e hidratação parenteral. Se não houver regressão após 1 hora, proceder a aspiração e irrigação do corpo cavernoso. Casos refratários: shunt cirúrgico entre corpo cavernoso e esponjoso.
Anestesia e cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> - O risco de morbimortalidade é maior do que o da população em geral; - Orientações no pré-operatório: <ul style="list-style-type: none"> - Manter a hemoglobina entre 8 e 10 (nunca >10g/dL, pelo aumento da viscosidade); - Manter oxigenação e hidratação; - Fazer seleção de procedimentos menos invasivos e extensos; - Realizar fisioterapia respiratória no pós-operatório; - Realizar profilaxia para trombose venosa profunda.
Gravidez	<ul style="list-style-type: none"> - A incidência de aborto espontâneo é elevada; - Sempre se deve realizar a pesquisa de aloanticorpos para tratamento precoce da doença hemolítica do recém-nascido, se necessário; - O retardado do crescimento intrauterino ocorre com frequência, assim como a prematuridade. Toxemia gravídica, síndrome torácica aguda, infecções do trato urinário e tromboflebite também são complicações comuns; - No pós-parto, deve-se manter hidratação adequada e utilizar profilaxia para tromboembolismo com o uso de meias elásticas e deambulação precoce; - Se houver aborto espontâneo ou provocado, a mãe Rh negativo (com pai Rh positivo) deve sempre receber a imunoglobulina anti-Rh.
Traço falciforme	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com genótipo heterozigoto não apresentam hemólise crônica, manifestação hematológica ou crises vaso-occlusivas e apresentam expectativa de vida normal; - A medula renal pode sofrer infartos microscópicos, o que leva a incapacidade de concentrar a urina (hipostenúria), episódios de hematúria macroscópica e risco aumentado de carcinoma medular renal; - Quando em grandes altitudes ou com infecções graves, há risco de infarto esplênico; - Quando submetidos a exercícios extenuantes e prolongados (militares), há risco 30 vezes maior de morte súbita, provavelmente devido a rabdomiólise, infarto do miocárdio e arritmia; - Os pacientes com traço falciforme não apresentam risco cirúrgico, gestacional ou anestésico adicional em relação à população geral; - É importante o aconselhamento genético quando o cônjuge também é heterozigoto ou tem outra hemoglobinopatia qualquer.

F - Prognóstico

Alguns fatores estão associados a alta morbidade e menor sobrevida:

- Dactilite antes de completar 1 ano de vida;
- Leucocitose na ausência de infecção;
- Hemoglobina <7g/dL;
- Insuficiência renal;
- História de síndrome torácica aguda.

Principais causas de óbito
- Infecção (principalmente na infância);
- Síndrome torácica aguda;
- AVC;
- Sequestro esplênico;
- Tromboembolismo;
- Insuficiência renal;
- Hipertensão pulmonar.

4. Hemoglobinopatia C

- Herança autossômica recessiva;
- Resultado da substituição de um único aminoácido na molécula da cadeia betaglobina, trocando glutamina pela lisina na posição B6;
- Hemoglobina C não falcemizante, mas participante da polimerização se junto com a HbS;

Padrões de herança	Quadros clínicos	Quadros laboratoriais
Homozigota	<ul style="list-style-type: none"> - Icterícia leve, sintomas de colelitíase; - Esplenomegalia (sem crise álgica). 	<ul style="list-style-type: none"> - Sinais de hemólise crônica leve; - Hemácias "em alvo" e hemácias com cristais de hemoglobina no sangue periférico; - Eletroforese de hemoglobina: HbCC.
Heterozigota (traço C)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de sintomas; - Diagnóstico diferencial com traço talassêmico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Microcitose no sangue periférico; - Eletroforese de hemoglobina: HbAC.
Heterozigota com HbS	<ul style="list-style-type: none"> - Crises álgicas de leve intensidade; - Baixa incidência de outras complicações vaso-oclusivas: infartos, insuficiência renal, osteonecrose; - Alta incidência de retinopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemólise crônica discreta; - Hemácias "em alvo" no sangue periférico e hemácias "em foice"; - Eletroforese de hemoglobina: HbSC.

- Tratamento: assim como na anemia falciforme, não há tratamento específico. O tratamento é de suporte, com reposição de ácido fólico, transfusões quando necessário e tratamento sintomático das crises.

5. Esferocitose hereditária

A - Considerações gerais

- Doença autossômica dominante (75% dos casos) ou recessiva (25% dos casos), de intensidade clínica variável;
- Mutações em genes das proteínas da membrana eritrocitária que levam a mudança na estrutura da membrana dos eritrócitos, formando os esferócitos;
- Esferócitos com menor superfície de membrana e alteração estrutural, deixando-os mais rígidos e suscetíveis à captação pelo sistema reticuloendotelial dos sinusoides esplênicos, resultando em hemólise crônica.

B - Quadro clínico

- Doença leve: não há anemia (a medula óssea compensa a hemólise) nem icterícia, mas há reticulocitose moderada e discreta esplenomegalia;

- Doença moderada: a anemia é de leve a moderada, com reticulocitose intensa, esplenomegalia significativa, icterícia e necessidade transfusional ocasional;
- Casos graves: anemia com necessidade transfusional frequente, em consequência da hemólise intensa; Podem ocorrer exacerbação da hemólise sem compensação suficiente pela medula óssea na deficiência de ácido fólico e infecção por parvovírus B19;
- A hemólise crônica leva aos quadros de colecistopatia crônica calculosa.

Os principais diagnósticos diferenciais são com anemia falciforme e AHAI.

C - Laboratório

Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Pode ou não haver anemia de intensidade variável; - Reticulocitose é um achado constante; - A Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) está elevada (uma das raras causas de anemia hipercrômica), porém o Volume Corpuscular Médio (VCM) está diminuído ou normal (devido aos esferócitos + reticulocitose); - O RDW (<i>Red cell Distribution Width</i>) também está elevado.
Sangue periférico	Presença de esferócitos
Teste da curva de fragilidade osmótica	<ul style="list-style-type: none"> - Devido à perda de parte de sua superfície de membrana, os esferócitos têm aumento da vulnerabilidade quando estão presentes em meios hipotônicos; - A curva de fragilidade desviada para a direita mostra apenas a existência de esferócitos, e não a etiologia da hemólise, podendo estar alterada, por exemplo, na AHAI.

D - Tratamento

- Os pacientes devem permanecer constantemente em uso de ácido fólico, para garantir a resposta medular à hemólise crônica;
- O tratamento de escolha para pacientes que mantêm hemólise grave, com necessidade transfusional, é a esplenectomia. A retirada do baço não corrige o defeito de membrana, mas elimina o principal sítio de hemólise.

6. Deficiência de G6PD e piruvatoquinase

A - Deficiência de G6PD

- A doença é ligada ao cromossomo X, com prevalência estimada na população brasileira entre 3 e 6,9%;
- A glicose-6-fosfato é formada no início da glicólise, protege a hemoglobina e a membrana do dano oxidativo dos radicais livres do O_2 , produzidos por infecções, drogas, toxinas etc. (por meio da glutationa peroxidase), e previne a formação de meta-hemoglobina (hemoglobina com ferro na forma férrica com altíssima afinidade pelo O_2);
- A oxidação de estrutura da membrana pode levar a hemólise intravascular.

B - Quadro clínico

- Há queda do hematócrito, com elevação da bilirrubina indireta, queda da haptoglobina e presença de hemoglobina livre no sangue, além de queixas de mal-estar precordial, calafrios, cefaleia, náuseas e vômitos, confusão mental, dor lombar, hematúria, alteração da dinâmica cardiorrespiratória. A destruição eritrocitária maciça pode levar a necrose tubular aguda, por deposição de hemoglobina;
- Existem 4 formas de apresentação clínica: anemia hemolítica aguda (desencadeada por medicamentos oxidantes ou infecção), anemia hemolítica não esferocítica congênita (hemólise crônica, mesmo na ausência de agentes oxidantes), icterícia neonatal (cursa mais com icterícia do que anemia) e favismo (desencadeado pela ingestão de fava).

Principais medicamentos e produtos químicos que podem levar a crises hemolíticas na deficiência de G6PD	
Classes de medicamentos	Exemplos
Analgésicos, anti-inflamatórios	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido acetilsalicílico; - Acetaminofeno; - Fenilbutazona.



Principais medicamentos e produtos químicos que podem levar a crises hemolíticas na deficiência de G6PD	
Classes de medicamentos	Exemplos
Antimaláricos	- Hidroxicloroquina; - Pirimetamina; - Primaquina; - Cloroquina; - Quinina.
Medicamentos cardiovasculares	- Procainamida; - Enalapril, captopril, hidralazina; - Quinidina.
Antibióticos	- Nitrofurantoína, ácido nalidíxico; - Trimetoprima; - Esteptomicina; - Cloranfenicol; - Norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino; - Isoniazida.
Sulfonas, sulfonamidas	- Dapsone; - Sulfadiazina; - Sulfametoxazol; - Sulfassalazina; - Sulfametoxipirimidina; - Mesalazina.
Outros	- Azul de metileno; - Ácido ascórbico (altas doses); - Fenitoína; - Fenazopiridina (Pyridium®); - Levodopa; - Prometazina; - Fitomenadiona (vitamina K1); - Hidralazina; - Ácido para-aminobenzoico; - Lidocaína; - Difenidramina; - Desferroxamina; - Glibenclamida; - Probenecida; - Flutamida; - Dimercaprol; - Naftaleno; - Hidrocloreto de tolueno; - Trinitrotolueno; - Azul de toluidina.

C - Diagnóstico

É realizado a partir do estudo quantitativo de G6PD em hemolisados e da eletroforese da enzima em acetato de celulose. Presença de corpúsculo de Heinz e hemácias "mordidas" é sugestiva da deficiência de G6PD.

D - Tratamento

Consiste em hemotransfusão nas crises hemolíticas graves e, principalmente, em evitar o uso das drogas citadas. Indica-se a esplenectomia apenas a casos especiais.

E - Deficiência de piruvatoquinase

- A piruvatoquinase, no metabolismo da glicose, produz ATP pelo catabolismo do fosfoenolpiruvato, formando lactato;

- O ATP assegura o funcionamento da bomba de sódio e também é importante para a manutenção dos lipídios da membrana. Mantém o funcionamento da bomba Ca/Mg, evitando a calcificação da membrana plasmática;
- O déficit de ATP leva a alterações na membrana do eritrócito, com tendência a hiper-hidratação, formação de esferócitos e destruição da célula (anemia crônica);
- A herança é autossômica recessiva;
- O quadro de hemólise crônica interfere no desenvolvimento da criança, por isso a esplenectomia pode ser indicada.

7. Hemoglobinúria paroxística noturna

- A hemoglobinúria paroxística noturna ou doença de Marchiafava-Micheli é uma doença adquirida, clonal e rara do tecido hematopoético, capaz de afetar todas as suas linhagens;
- Afeta todas as faixas etárias, particularmente adultos jovens e igualmente ambos os sexos;
- Resulta da mutação do gene PIG-A do cromossomo X de uma célula-tronco;

Quadro clínico

- Sintomas de citopenias;
- Fenômenos trombóticos;
- Uma característica marcante é trombose venosa e/ou arterial. Em até 40% dos pacientes, esses eventos são a causa de óbito. O evento mais descrito é a síndrome de Budd-Chiari (trombose das supra-hepáticas);
- Pancitopenias;
- Há quadro de anemia hemolítica intravascular paroxística (noturna, devido à acidose estabelecida durante o sono, pela redução da oxigenação), leucopenia e/ou plaquetopenia, em consequência da sensibilidade elevada das células à ativação do complemento pela via clássica ou alternativa;

Diagnósticos

- Evidência de hemólise: aumento de desidrogenase láctica, de bilirrubina indireta e de reticulócito e queda de haptoglobina – com teste de antiglobulina direto negativo;
- Evidência de hemólise intravascular: hemoglobinemia, hemoglobinúria;
- Testes indiretos da sensibilidade das células à lise pelo complemento: Ham e sacarose;
- Citometria de fluxo: redução na expressão dos抗ígenos CD55 e CD59 em eritrócitos e granulócitos;
- Biologia molecular: estudo do gene PIG-A.

- O tratamento é composto de suporte transfusional (com hemácia lavada para retirar o complemento), transplante de células-tronco hematopoéticas e, nos casos hipocelulares, tratamento imunossupressor;
- Recentemente, a pacientes com crises hemolíticas frequentes e alta necessidade transfusional ou fenômenos trombóticos recidivantes, tem sido recomendado o uso do anticorpo monoclonal contra a fração do complemento C5 (eculizumabe), impedindo a destruição celular pela ativação do complemento.

8. Anemia hemolítica autoimune

- A AHAI é uma patologia caracterizada pela identificação de ativação do complemento ou anticorpos: IgG, IgM ou IgA contra抗ígenos eritrocitários próprios, como responsáveis pela hemólise, levando a graus variáveis de anemia;
- Pode ser idiopática, associada a doenças ou a medicamentos, portanto, deve-se sempre investigar a etiologia.

AHAI por anticorpos quentes	IgG, de 70 a 80% dos casos, hemólise extravascular
Doença das hemaglutininas frias	IgM, de 20 a 30% dos casos, hemólise intravascular
Hemoglobinúria paroxística pelo frio	Bastante rara (<1% de todos os casos de AHAI): IgG que reage a quente e a frio

Doenças associadas

AHAI por anticorpo quente (em geral, IgG que reage à temperatura corpórea de 37°C)	- Doenças linfoproliferativas; - Colagenoses (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide); - Infecções virais (vírus Epstein-Barr, HIV); - Tumores sólidos (timoma).
AHAI por anticorpo frio (em geral, IgM que reage a temperaturas inferiores a 37°C)	- Doenças infecciosas (micoplasma, mononucleose); - Doenças linfoproliferativas.

Medicamentos associados

- Alfametildopa;
- Penicilina;
- Cefalosporinas de 3^a geração;
- Quinidina;
- Fenacetina;
- Procainamida.

A - Quadro clínico e diagnóstico

- Anemia de instalação rápida e severa. Muitas vezes, podem ocorrer insuficiência cardíaca e hipofluxo cerebral grave. Icterícia e esplenomegalia são frequentes;
- Os pacientes atingem níveis de hemoglobina de 3 ou 4g/dL, com reticulocitose e esferócitos no sangue periférico, aumento de desidrogenase láctica e de bilirrubina indireta e diminuição de haptoglobina;
- Na hemólise intravascular (geralmente anticorpo frio), encontra-se hemoglobina livre na urina e no sangue e, muitas vezes, insuficiência renal por depósito de hemoglobina nos túbulos renais;
- Aproximadamente 10% dos indivíduos apresentam trombocitopenia imunológica associada (síndrome de Evans).

Diagnóstico

Anemia + sinais de hemólise + esferócitos no sangue periférico	+	Teste de Coombs direto positivo	=	Anemia hemolítica autoimune
--	---	---------------------------------	---	-----------------------------

- Diagnóstico diferencial de esferocitose hereditária: na AHAI, o Coombs direto (teste de antoglobulina direta); é positivo, e, na esferocitose hereditária, negativo.

B - Tratamento

- Consiste em uso de ácido fólico e prednisona 1mg/kg/d;
- Casos graves (com necessidade de transfusão) ou se não houver resposta a prednisona: utilizar pulso de metilprednisolona ou imunoglobulina intravenosa ou imunossupressão com ciclofosfamida;
- Casos refratários ou dependentes de altas doses de corticoide: aumentar imunossupressão com ciclofosfamida, azatioprina ou ciclosporina, rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), ou, ainda, realizar esplenectomia;
- Transfusão de concentrados de hemácias: deve ser feita somente em casos de risco de vida, pois os testes imuno-hematológicos pré-transfusionais são difíceis de interpretar e a escolha da bolsa compatível pode ser comprometida;
- Na AHAI por anticorpo frio, recomenda-se o uso de imunossupressão com alquilante (clorambucila, ciclofosfamida) ou o rituximabe, visto que corticoide e esplenectomia têm pouco benefício.

9. Anemias hemolíticas microangiopáticas

A anemia hemolítica microangiopática, ou hemólise por fragmentação, acontece por lesão mecânica da membrana eritrocitária durante a circulação, levando a hemólise intravascular e aparecimento de esquizócitos, que são os achados característicos de tal síndrome no esfregaço de sangue periférico.

Causas

- Púrpura trombocitopênica trombótica;
- Síndrome hemolítico-urêmica;
- Coagulação intravascular disseminada;
- Síndrome HELLP;
- Eclâmpsia;
- Hipertensão maligna;
- Próteses valvares e próteses vasculares;
- Aparelhos de circulação extracorpórea;
- Crise de escleroderma;
- Shunts portossistêmicos;
- Hemólise do corredor (o impacto dos pés contra o chão provoca hemólise mecânica e hemoglobinúria macroscópica).

O tratamento é dependente da causa da anemia hemolítica.

99

Pancitopenias

1. Introdução

- Consistem em um quadro de diminuição de todos os elementos figurados do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas);
- Podem ou não estar associadas a manifestações clínicas, dependendo da intensidade da citopenia;
- Possuem etiologias variadas.

Causas mais frequentes	
Drogas	Relacionada à dose, ao efeito da droga sobre os precursores hematopoéticos ou a fatores imunológicos
Doenças medulares	- Patologias infiltrativas: leucemias, tumores e linfomas; - Doenças primárias da medula: aplasia medular e mielodisplasia.
Doenças esplênicas	Exemplos: esplenomegalias congestivas, infiltração neoplásica, calazar e tuberculose
Deficiência de fatores essenciais	Deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico
Hemoglobinúria paroxística noturna	- Doença clonal da célula-tronco hematopoética; - Destruição celular devido a hipersensibilidade à ativação pelo complemento.
Secundária à doença sistêmica	Lúpus eritematoso sistêmico, tuberculose e micobacteriose atípica, sarcoidose e brucelose
Congênita	Anemia de Fanconi e disceratose congênita

2. Anemia aplásica

- A Anemia Aplásica (AA) apresenta 2 picos de incidência: em adultos jovens, dos 15 aos 25 anos, e após os 60 anos;
- Consiste na substituição de tecido hematopoético por tecido gorduroso;
- Existe risco de progressão para outras doenças clonais hematológicas, como mielodisplasia, leucemia aguda e hemoglobinúria paroxística noturna, mesmo após o tratamento.

A - Etiologia

- Dentre as AAs adquiridas, a mais frequente é a de etiologia idiopática (60% dos casos);
- As outras causas são secundárias a agentes mielotóxicos (físicos ou químicos), vírus e doenças imunes ou a doenças genéticas hereditárias (síndrome de Fanconi);
- A insuficiência na produção de células ocorre em razão da presença de células-tronco inefficientes para a produção celular ou por autodestruição da *stem cell* mediada por linfócito T (mecanismo responsável pela AA idiopática), hipótese reforçada pela alta taxa de resposta a imunossupressores.

Agentes físicos e químicos	
AA transitória	Quimioterápicos e radioterápicos no tratamento de neoplasias
Producem aplasia, dependendo da dose e do tempo	- Radiação; - Benzeno e derivados; - Medicamentos citostáticos; - Arsênico e sais de ouro.
Ocasionalmente, produzem aplasia	- Cloranfenicol; - Butazona; - Antitireoidianos.

B - Quadro clínico

- É uma doença de manifestação insidiosa;
- A sintomatologia, em geral, é secundária à intensidade da citopenia: hemorragia (plaquetopenia), infecções de repetição (leucopenia) e síndrome anêmica;
- Esplenomegalia não é um achado associado a essa patologia.

C - Diagnóstico e estratificação de risco

	Diagnóstico	Grave	Muito grave
Sangue periférico	Bicitopenia ou pancitopenia*	- Neutrófilos <500/mm ³ ; ou - Reticulócitos <20.000/mm ³ ; ou - Plaquetas <20.000/mm ³ .	Neutrófilos <200/mm ³
Biópsia de medula óssea	Hipocelular para a idade, morfologia normal, substituição por tecido gorduroso	Celularidade <25%	--

* Hemoglobina <10g/dL, neutrófilos <1.500/mm³, plaquetas <50.000/mm³ e reticulocitopenia (número absoluto <40.000/mm³ ou valor corrigido <1%).

D - Tratamento da AA idiopática

Tipos	Indicações
Transplante alógénico de células-tronco hematopoéticas de doador relacionado com HLA compatível	1 ^a opção para formas grave e muito grave em pacientes com menos de 40 anos
Imunossupressão: soro antitimocítico + cicloporina	Forma grave e muito grave sem doador HLA compatível ou com mais de 40 anos
Suporte clínico	
Fator de crescimento de granulócitos + imunossupressor	Neutropenia severa (<500 neutrófilos) associada a infecção
Transfusão de hemácias	Anemia sintomática e grave*
Transfusão de plaquetas	Presença de sangramento ativo ou risco de sangramento (procedimento invasivo ou plaquetas <5.000/mm ³)
Antibiótico	De acordo com o quadro infeccioso

* Quanto maior o número de transfusões em candidatos a transplante, menor a sobrevida. Transfundir apenas quando estritamente necessário.

3. Síndrome mielodisplásica

- Constitui um grupo de doenças hematológicas clonais que cursam com alterações displásicas das células da medula óssea, hematopose ineficaz e citopenia no sangue periférico;
- Evolui para leucemia mieloide aguda em 30% dos pacientes;
- A sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente 2 a 3 anos, a depender da classificação; a morte é secundária a complicações relacionadas a leucemia mieloide aguda ou falência medular;
- Mais de 75% dos pacientes têm mais de 65 anos.

A - Classificação de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 2008

Classificação da OMS para síndrome mielodisplásica		
Subgrupos	Achados no sangue periférico	Achados na medula óssea
- Citopenias Refratárias com Displasia de Unilinhagem (CRDUs): - Anemia refratária; - Neutropenia refratária; - Trombocitopenia refratária.	- Citopenia única ou bicitopenia*; - Blastos ausentes ou raros (<1%)**.	- Displasia de unilinhagem; - ≥10% das células em uma linhagem mieloide; - <5% de blastos; - <15% de sideroblastos "em anel".
Anemia refratária com sideroblastos "em anel" (ARSA)	- Anemia; - Ausência de blastos.	- Displasia apenas na linhagem eritroide; - <5% de blastos; - ≥15% de sideroblastos "em anel".
Citopenia Refratária com Displasia de Multilinhagem (CRDM)	- Citopenia(s); - Blastos ausentes ou raros (<1%)**; - Ausência de bastonete de Auer; - Monócitos <1.000/mm ³ .	- Displasia em ≥10% das células em 2 ou mais linhagens mieloïdes; - <5% de blastos; - Ausência de bastonete de Auer; - Presença ou ausência de ≥15% de sideroblastos "em anel".

Classificação da OMS para síndrome mielodisplásica		
Subgrupos	Achados no sangue periférico	Achados na medula óssea
Anemia Refratária com Excesso de Blastos-1 (AREB-1)	<ul style="list-style-type: none"> - Citopenia(s); - <5% de blastos**; - Ausência de bastonete de Auer; - Monócitos <1.000/mm³. 	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia de única ou múltiplas linhagens; - 5 a 9% de blastos**; - Ausência de bastonete de Auer.
Anemia Refratária com Excesso de Blastos-2 (AREB-2)	<ul style="list-style-type: none"> - Citopenia(s); - 5 a 19% de blastos; - Bastonete de Auer presente ou não***; - <1 x 10⁹/L de monócitos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia de única ou multilinhagens; - 5 a 19% de blastos; - Bastonete de Auer presente ou não***.
Síndrome mielodisplásica não classificável (SMD-NC)	<ul style="list-style-type: none"> - Citopenias; - ≤1% de blastos**. 	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia em <10% das células em 1 ou mais linhagem mieloide quando acompanhada de anormalidades citogenéticas presuntivas de SMD****; - <5% de blastos.
Síndrome mielodisplásica associada a del(5q) isolada	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia; - Contagem de plaquetas normal ou elevada; - Blastos ausentes ou raros (<1%). 	<ul style="list-style-type: none"> - Normo a hipercelularidade megacariocítica; - Núcleo hipolobulado; - <5% de blastos; - Anormalidade citogenética: del(5q) isolada.

* Bicitopenia pode ser observada ocasionalmente. Casos com pancitopenia devem ser classificados como SMD-NC.

** Se a porcentagem de mieloblastos na medula óssea for inferior a 5%, mas existirem de 2 a 4% de mieloblastos no sangue periférico, deve-se classificar como AREB-1. Casos de CRDU e CRDM com 1% de mieloblastos no sangue periférico devem ser classificados como SMD-NC.

*** Casos com bastonete de Auer e menos de 5% de mieloblastos no sangue periférico e menos de 10% na medula óssea devem ser classificados como AREB-2.

**** Mais frequentes: -7 ou del(7q), -5 ou del(5q), i(17q) ou t(17p), del(11q), del(12p) ou t(12p), -13 ou t(13q), t(11; 16)(q23; p13.3).

B - Quadro clínico e diagnóstico

Geralmente não há sintomas. Podem apresentar sintomas relacionados à citopenia, como síndrome anêmica, manifestação hemorrágica, infecções de repetição. Raramente apresentam manifestações paraneoplásicas, como artrite, pleurite, vasculite, miosite.

A leucemia mielomonocítica crônica é a única situação em que se encontram esplenomegalia, displasia, citopenias e contagem de monócitos >1.000/mm³.

Exames	Achados diagnósticos
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição de 1, 2 ou das 3 séries; - Anemia (macrocítica – mais comum, normo ou microcítica); - Leucopenia à custa de neutropenia e/ou plaquetopenia.
Mielograma	<ul style="list-style-type: none"> - Medula óssea hipercelular; - Alterações morfológicas displásicas em 1 ou mais séries; - Presença de blastos em quantidade variável; - Alteração da integridade dos processos de divisão e maturação celulares; - Coloração para ferro na medula (Perls) fundamental para a distinção dos sideroblastos "em anel".
Imunofenotipagem	Quantifica e define a origem de células imaturas e detecta a presença de marcadores anômalos.
Biópsia de medula óssea	Trata-se do método de escolha para avaliar a celularidade medular, que permite a investigação da presença ou não de ALIPs (localização anormal de células imatura) e da existência de fibrose medular associada.
Cariótipo	Alterações cromossômicas são frequentes, além de serem fatores prognósticos.

C - Diagnóstico diferencial

- Situações com alterações displásicas das células sanguíneas:
 - Medicamentos (metotrexato, micofenolato de mofetila, ácido valproico, ciclofosfamida, tuberculostáticos, quimioterápicos);
 - Alcoolismo crônico;

- Uso de drogas;
- Infecções virais (HIV);
- Neoplasias;
- Deficiência de vitamina B12, folato e cobre;
- Excesso de zinco;
- Mielofibrose;
- Aplasia de medula;
- Leucemias agudas;
- Leucemia mielomonocítica crônica.

D - Tratamento

Devem-se considerar a idade do paciente, o *performance status* e o escore prognóstico (IPSS – *International Prognostic Scoring System* – considera número de citopenias, quantidade de blastos na medula óssea e alteração citogenética) para a decisão terapêutica.

Os principais tratamentos são:

- Transplante de células-tronco hematopoéticas alógênico: para pacientes com <60 anos, com escore prognóstico de risco alto ou muito alto;
- Quimioterapia: para pacientes não elegíveis para transplante, com escore prognóstico baixo ou intermediário;
- Agentes imunomoduladores, como a lenalidomida;
- Tratamento de suporte: uso de G-CSF, eritropoetina.

100

Hemocromatose

1. Introdução

Na Hemocromatose Hereditária (HH), há um excesso de absorção intestinal do ferro, que em longo prazo provoca lesões em diversos órgãos, como fígado, coração e pâncreas.

A principal causa é o declínio na síntese de hepcidina, o principal hormônio relacionado com a absorção do ferro.

Trata-se de doença autossômica recessiva, causada pela mutação do gene HFE (homozigose C282Y).

2. Apresentação clínica

A maioria dos pacientes é assintomática, e a doença raramente é diagnosticada antes da 5ª década. Usualmente é suspeitada pela história familiar e pelos níveis elevados de ferritina e saturação de ferro.

Cirrose é mais comum em pacientes usuários de álcool ou obesos com esteatose hepática.

Sinais e sintomas e seu percentual

Anormalidades da função hepática	75%
Fraqueza e letargia	74%
Pigmentação da pele	70%
<i>Diabetes mellitus</i>	48%
Artralgia	44%
Impotência sexual	45%
Alteração no eletrocardiograma	31%

3. Diagnóstico

O perfil de ferro é o exame inicial, apresentando geralmente ferro sérico, ferritina e saturação de ferro elevados, com transferrina normal.

Em pacientes com homozigose C282Y, a realização de biópsia hepática é necessária para afastar cirrose. A biópsia pode ser evitada em pacientes com ferritina <1.000µg/L, AST normal e ausência de hepatomegalia, dada a raridade de cirrose nesses casos.

4. Screening

Perfil férrico e teste para HFE são recomendados a todos os parentes de 1º grau de pacientes com HH.

5. Tratamento

Os pacientes devem evitar alimentos ricos em ferro. Sangria terapêutica é o método mais simples, efetivo e seguro para a remoção dos estoques de ferro. O curso da HH é favoravelmente alterado pela flebotomia terapêutica. São retirados de 200 a 500mL de sangue por semana, até que a saturação de ferro fique <30% e a ferritina <50ng/mL (o que ocorre após 1 a 2 anos).

101

Distúrbios da hemostasia

1. Introdução e fisiologia da coagulação

A hemostasia é o processo resultante do equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticas, para manter o sangue fluido e, quando necessário, coibir o sangramento.

Didaticamente, a hemostasia pode ser dividida em 3 etapas:

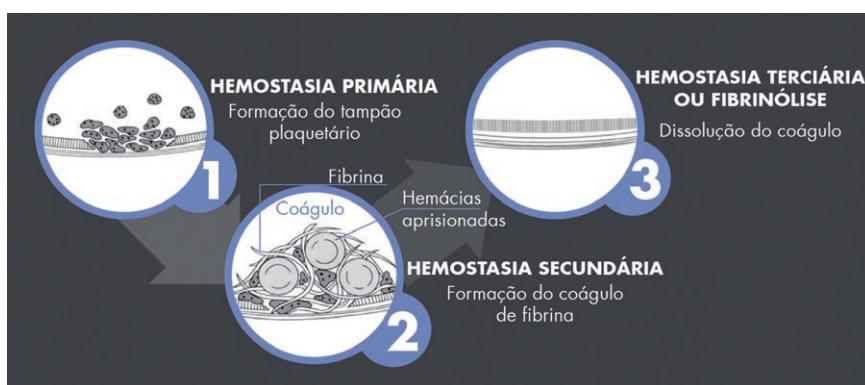


Figura 1 - Etapas da hemostasia

A - Hemostasia primária

Após lesão endotelial, ocorrem exposição do colágeno e vasoconstricção reflexa. Plaquetas circulantes aderem ao colágeno por meio do fator de von Willebrand, liberado pelo endotélio em razão do estresse de cisalhamento. Após adesão, sofrem alteração de sua estrutura, o que acarreta agregação plaquetária.

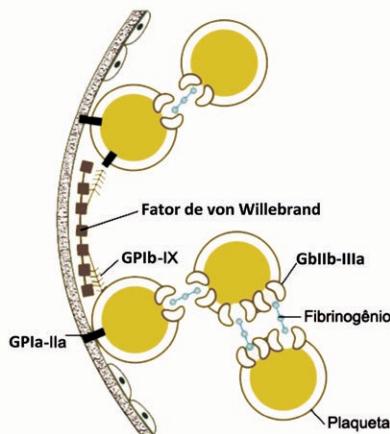


Figura 2 - Hemostasia primária

B - Hemostasia secundária

Hemostasia secundária é o nome dado às reações da cascata da coagulação, que consistem na ativação sequencial de uma série de pró-enzimas ou precursores proteicos inativos (zimógenos) em enzimas ativas, resultando na formação de fibras de fibrina que fortalecem o tampão plaquetário.

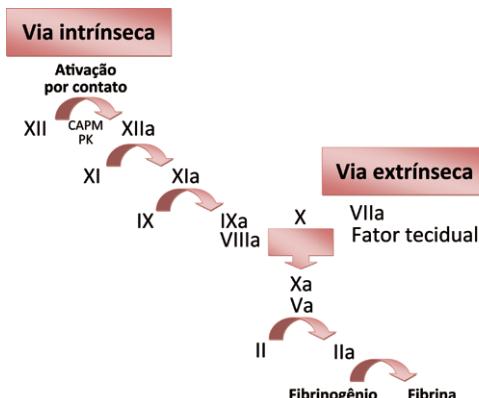


Figura 3 - Modulação da cascata da coagulação

Perguntas sobre a hemostasia primária e secundária podem aparecer em concursos médicos.

C - Fibrinólise

Além das proteases da coagulação (fatores da coagulação) e da anticoagulação, o organismo conta com um sistema fibrinolítico. O plasminogênio é uma proteína inativa circulante no plasma que se liga à fibrina à medida que o coágulo se forma e é convertido a plasmina no momento de sua ligação com a fibrina, sendo esta a responsável pela dissolução do coágulo, iniciando, assim, a fibrinólise.

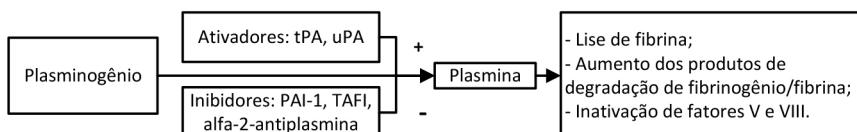


Figura 4 - Fibrinólise

D - Avaliação laboratorial da hemostasia

Na avaliação da hemostasia, deve-se solicitar:

- Contagem de plaquetas;
- Tempo de sangramento;
- Fator de von Willebrand e fator VIII (investigação de doença de von Willebrand);
- Curva de agregação plaquetária;
- TP (Tempo de Protrombina);
- TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada);
- Tempo de trombina;
- Fibrinogênio;
- D-dímero.

Interpretação laboratorial da hemostasia secundária

Testes	Significados	Resultados normais*
TP	Avalia a via extrínseca, alterando-se nas deficiências dos fatores VII, X, V, II ou fibrinogênio, ou quando há presença de inibidores.	11 a 14,5 segundos; possivelmente expresso em porcentagem (tempo de atividade de protrombina): 70 a 100%
TTPA	Avalia a via intrínseca, alterando-se nas deficiências dos fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II ou fibrinogênio, ou quando há presença de inibidores. É sensível à presença de heparina.	25 a 30 segundos; possivelmente expresso pela relação TTPA do paciente-TTPA normal (RTTPA), cujo valor está normal até 1,2
Tempo de trombina	Prolongado nas deficiências de fibrinogênio e na presença dos produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina. É muito sensível à presença de heparina.	9 a 15 segundos
Fibrinogênio	Fornece quantificação dos níveis plasmáticos do fibrinogênio.	195 a 365mg/dL
Produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina	Avalia a presença de fibrinólise e/ou fibrinogenólise.	Negativo <5µg/mL
D-dímero	Avalia a ocorrência de lise da fibrina estabilizada.	68 a 494mg/dL
Fator de von Willebrand	Medeia a adesão das plaquetas e mantém os níveis plasmáticos do fator VIII.	10mg/mL

* Os valores podem variar de acordo com o laboratório de referência.

102

Distúrbios da hemostasia primária

1. Introdução

Os distúrbios da hemostasia primária são resultantes de 3 mecanismos:

- Maior fragilidade da parede vascular;
- Alterações quantitativas ou qualitativas das plaquetas;
- Alterações quantitativas ou qualitativas do Fator de von Willebrand (FvW).



2. Alteração da parede vascular

Etiologias mais frequentes das púrpuras vasculares		
Tipos de púrpura	Causas	Exemplos
Púrpura não inflamatória palpável	Disproteinemia	Crioglobulinemia, doença de Waldenström (depósito de imunoglobulina IgM)
	Púrpura trombótica	Necrose pela varfarina, deficiência de proteínas C e S, <i>livedo reticularis</i> , síndrome do anticorpo antifosfolípide
	Púrpura embólica	Êmbolo de cristal de colesterol
Púrpura inflamatória palpável ou não	Pioderma gangrenoso	Alteração do sistema imunológico
	Púrpura de Henoch-Schönlein	Infecção das vias aéreas superiores, medicamentos, alimentos, exposição ao frio
	Infecção	Meningococcemia, <i>Rickettsia</i> , sarampo
	Eritema multiforme	Causado por infecção (<i>Mycoplasma</i> , adenovírus, citomegalovírus) ou medicamentos (sulfas, fenitoína, anti-inflamatórios não hormonais)
Púrpura inflamatória palpável	Poliarterite nodosa	Infecção estreptocócica (especialmente em crianças), parvovírus B19, HIV, vírus da hepatite B, tuberculose, doença intestinal inflamatória e trombose da veia cava inferior
	Vasculites associadas ao ANCA	Wegener, Churg-Strauss
Púrpura não inflamatória, não palpável	Hipersensibilidade a medicamentos	Por depósito de imunocomplexos
	Diminuição da integridade vascular	Púrpura senil, excesso de glicocorticoide, deficiência de vitamina C (escorbuto ou síndrome de Scurvy), doença do tecido conjuntivo (síndrome de Ehlers-Danlos)

3. Trombocitopenia

A trombocitopenia é definida como contagem de plaquetas <150.000/mm³; as causas são várias e podem ser agrupadas em diminuição da produção, aumento da destruição (imune ou não imune) e sequestro esplênico.

A - Plaquetopenia por déficit de produção

Causas	
Doenças primárias da medula óssea	Distúrbio na produção dos megacariócitos, anemia aplástica, mielodisplasia, infiltrações medulares por leucemias, tumores e mielofibrose. Destaca-se, ainda, a agressão medular por quimioterapia ou radioterapia, ou ainda por outros agentes tóxicos (benzeno e álcool).
Carências nutricionais de vitamina B12 e ácido fólico	São causas importantes de plaquetopenia por déficit de produção, geralmente acompanhada por anemia e/ou leucopenia.
Megacariopose ineficaz	Ocorre produção medular de megacariócitos anômalos, com liberação inadequada de plaquetas para o sangue periférico, sendo exemplo a mielodisplasia.
Quadros infecciosos	Em especial o HIV, levando à trombocitopenia nos primeiros estágios, por reações antígeno-anticorpo e por supressão megacariocítica direta pelo vírus. A hepatite por vírus C e Epstein-Barr causam frequentemente um quadro semelhante.

B - Plaquetopenia por excesso de destruição

a) Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI)

Trata-se de uma doença autoimune mediada por autoanticorpos direcionados contra glicoproteínas na membrana que causam destruição acelerada de plaquetas com concomitante inibição da função dos megacariócitos.

A destruição imunológica de plaquetas pode ocorrer em outras situações, como lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, leucemia linfoides crônica e uso de medicações. Essas causas de plaquetopenia mimetizam o quadro clínico da PTI. Logo, esta é diagnóstico de exclusão, e devem ser afastadas essas causas.

- Quadro clínico:** a incidência é maior em crianças do que adultos. A manifestação clínica envolve o surgimento de petéquias, principalmente nos membros inferiores e equimoses, podendo ocorrer epistaxe, gengivorragia e menorragia, na ausência de febre. A enfermidade muitas vezes é detectada após infecções. Apresentações com sangramento volumoso ou em locais mais críticos (gastrointestinal, intracraniano) são infreqüentes;
- Como investigar:** a avaliação inicial deve incluir anamnese e exame físicos detalhados, hemograma completo e avaliação do esfregaço de sangue periférico. Em pacientes com mais de 50 anos, devem-se considerar aspirado e biópsia de medula óssea a fim de afastar um processo mielodisplásico. O diagnóstico de PTI é de exclusão;
- Tratamento:** o objetivo do tratamento com corticosteroide é retornar o nível de plaquetas a um nível mais seguro e não necessariamente a níveis normais, enquanto haja uma remissão do quadro autoimune. O tratamento deve ser iniciado em caso de plaquetas <30.000/ μL ou em situações com risco elevado de sangramento. Corticosteroides em doses altas possibilitam resposta em alguns dias, como prednisona 1mg/kg/d. Em pacientes refratários a corticoterapia, pode ser realizada esplenectomia ou ser utilizados imunossupressores ou estimuladores de trombopoiese. O fluxograma a seguir mostra o tratamento da PTI.

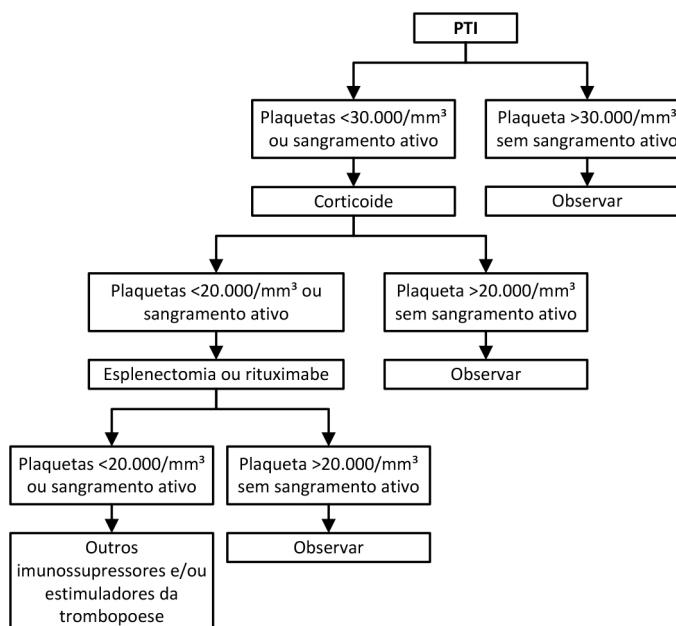


Figura 1 - Tratamento da púrpura trombocitopênica imunológica

b) Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

A PTT é uma microangiopatia trombótica disseminada, caracterizada pela oclusão difusa da microcirculação por microtrombos plaquetário e pela deficiência de ADAMTS13, uma metaloprotease responsável pela clivagem de multímeros grandes do FVW.

- Quadro clínico:** pacientes com PTT apresentam sintomas pouco específicos, como dor abdominal, náusea e fadiga. Sintomas neurológicos podem ser bastante vagos ou proeminentes, como convulsões. Febre é pouco comum e pode estar mais relacionada com infecções do que PTT. O quadro clínico assenta-se, sobretudo, na pêntade composta por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (sinais de hemólise + esquizócitos), febre, disfunções neurológica e renal. Entretanto, a presença de todos os fatores da pêntade tornou-se bastante infrequente após a instituição de terapia efetiva;
- Como investigar:** a avaliação clínica com alta suspeita de síndrome mielodisplásica em pacientes com evidência de microangiopatia trombótica – trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática – com hemólise não imune (teste direto de Coombs negativo, reticulocitose, esquizócitos no esfregaço periférico, desidrogenase lática elevada, haptoglobina não detectável, aumento de bilirrubina indireta) e painel de coagulação normal (TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero);

- **Tratamento:** o tratamento imediato da PTT é a plasmaférese, associada à introdução de prednisona 1mg/kg. A plasmaférese deve ser efetuada com plasma fresco congelado com substituição diária de 1 a 1,5 vez o volume previsto de plasma do paciente até resolução da hemólise e contagem de plaquetas acima de 150.000/ μ L. Considera-se remissão a contagem adequada de plaquetas por mais de 30 dias após interrupção da plasmaférese.

c) Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)

A SHU afeta principalmente crianças (95% dos casos), independente do sexo, sendo ocasional em adultos.

- **Quadro clínico:** está associada a febre, disenteria e infecção pela *Escherichia coli* produtora de verotoxina (VTEC) ou toxina de Shiga (STEC);
- **Tratamento:** o objetivo do tratamento inicial é manter a perfusão renal com fluidos intravenosos, ao mesmo tempo em que se evita a congestão pelo excesso de líquidos.

Comparação entre PTT e SHU		
Características	PTT	SHU
Hemólise microangiopática	Sim	Sim
Trombocitopenia	Severa	Moderada a severa
Idade	Abaixo de 40 anos	Infância
Gênero	Feminino	--
Recorrência	Comum	Rara
Infecção por <i>E. coli</i>	Ocasional	Presente
Insuficiência renal aguda	Incomum	Comum
Sintomas no SNC	Comuns	Incomuns
Envolvimento de órgãos	Multiorgânico	Renal
Multímeros FvW	Grandes	Pequenos
ADAMTS13	Deficiente	Normal

D - Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é a coagulopatia hereditária mais frequente. As alterações presentes na doença são redução da síntese do FvW ou produção de substância ineficaz, que é incapaz de realizar as funções de adesão plaquetária e manutenção adequada dos níveis de fator VIII.

- **Quadro clínico:** ocorre manifestação clínica de patologia da hemostasia primária: sangramento mucocutâneo com sangramentos articulares e musculares profundos e sangramento tardio após trauma;
- **Diagnóstico:**
 - Testes de rastreamento: tempo de sangramento, tempo de tromboplastina parcial ativada e contagem plaquetária;
 - Testes específicos: dosagem do fator VIII plasmático e dosagem do antígeno FvW plasmático.
- **Tratamento:** o tratamento da doença de von Willebrand é feito com desmopressina, e, para os casos não responsivos, pode-se usar fator VIII liofilizado.

103

Distúrbios das hemostasias secundária e terciária

I. Distúrbios da hemostasia secundária

1. Alterações hereditárias

- Hemofilia

Trata-se de um grupo de doenças genéticas hereditárias que prejudicam o controle da circulação do sangue e coagulação. Trata-se de doença de caráter recessivo ligado ao X, afetando particularmente homens, pois as mulheres portadoras heterozigotas do gene são assintomáticas.

A hemofilia A (deficiência de fator VIII de coagulação ou hemofilia clássica) é a forma mais comum de desordem, presente em cerca de 1 em 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino.

A hemofilia B (deficiência do fator IX ou doença de Christmas) ocorre em cerca de 1 em aproximadamente 20.000 a 34.000 nascimentos do sexo masculino.

a) Quadro clínico

Os sintomas variam de acordo com a gravidade. Ocorrem hemartroses espontâneas (em grandes articulações, como joelhos, tornozelos e cotovelos), além de sangramentos musculares, do trato gastrintestinal e do trato genitourinário. De todos os tipos de sangramento, o mais temido é aquele no sistema nervoso central.

Pacientes com hemofilia mais grave sofrem sangramentos mais graves e mais frequentes.

Hemofílicos moderados têm sintomas variáveis que se manifestam ao longo de um espectro entre formas graves e leves. Como complicações tardias da hemofilia, podem-se ter, além das anormalidades ortopédicas secundárias a hemartroses de repetição, a transmissão de infecção viral pelos derivados do sangue e desenvolvimento do anticorpo antifator VIII e antifator IX.

b) Diagnóstico

Os pacientes apresentam tempo de sangramento normal, tempo de protrombina normal, o tempo normal de trombina e tempo de tromboplastina parcial prolongado.

É importante dosar os fatores de coagulação. No caso de deficiência do fator VIII, deve-se procurar diferenciar a doença da doença de von Willebrand. Nesta, pode ocorrer também uma diminuição do fator VIII.

c) Tratamento

Não há cura para a hemofilia, e controla-se a doença com reposição regular dos fatores de coagulação deficientes. O tratamento básico fundamenta-se no aporte dos fatores VIII e IX, hoje disponíveis na forma de concentrados liofilizados.

2. Alterações adquiridas

A - Coagulação intravascular disseminada

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação simultânea dos fatores da coagulação, plaquetas e fibrinólise, com manifestação clínica de trombose e/ou sangramento excessivo.

Causas de CIVD	
Situações	Comentários
Doenças infecciosas	Infecções bacterianas são as mais associadas (Gram positivos e negativos). Exotoxinas de bactérias resultam em resposta inflamatória generalizada, com liberação sistêmica de citocinas e ativação de macrófagos. Estes espalham fator tissular em sua superfície e, juntamente com a lesão endotelial pela ação direta das toxinas, ativam a cascata da coagulação.
Trauma grave	Mecanismos incluem liberação de gordura e fosfolípides tissulares na circulação, hemólise e lesão endotelial.
Tumores sólidos e neoplasias hematológicas	O mecanismo envolvido parece estar relacionado ao fator tissular expresso na superfície das células tumorais. De 10 a 15% dos pacientes com tumores metastáticos e de 15 a 20% daqueles com leucemia apresentam evidências de ativação intravascular da coagulação.
Leucemia promielocítica aguda (LMA M3)	Forma distinta de CIVD, caracteriza-se por hiperfibrinólise decorrente da liberação de substância fibrinolítica dos grânulos dos promielócitos patológicos.
Condições obstétricas	O descolamento de placenta e a embolia de líquido amniótico são relatos clássicos, e considera-se que a liberação de material tromboplásico é que provavelmente desencadeia o quadro. Pré-eclâmpsia e eclâmpsia, síndrome do feto morto retido, rotura uterina e aborto séptico são outros exemplos.
Doenças vasculares	Têm como hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt) ou grandes aneurismas de aorta, que resultam em ativação local da coagulação pelo turbilhonamento não fisiológico.

Inicialmente, deve-se tratar a causa que desencadeou o processo e proceder com estabilização hemodinâmica. As outras medidas, como reposição de plasma fresco, e crioprecipitado devem basear-se no quadro clínico de sangramento ativo ou na necessidade de submissão a procedimentos cirúrgicos.

B - Deficiência de vitamina K

Fatores de risco para deficiência de vitamina K	
Alcoolistas crônicos	Ocorrem pela diminuição da ingestão e pela insuficiência pancreática.
Pacientes com doença inflamatória intestinal ou pós-ressecção ileal	Ocorrem redução da absorção e alteração da flora bacteriana.
Uso de antibióticos e nutrição parenteral por períodos prolongados	Levam a alteração da flora bacteriana. São exemplos cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e cloranfenicol.
Lactentes	Em razão do fígado imaturo, ausência de vitamina K no leite materno e ausência de flora bacteriana. Manifesta-se pelo quadro clínico da doença hemorrágica do recém-nascido, que consiste em sangramento cutâneo, gastrintestinal ou até intracraniano na 1ª semana de vida e pode ser prevenido pela administração de vitamina K 0,5 a 1mg IM.
Uso de dicumarínico	Essa classe de medicamentos inibe a enzima vitamina K-redutase, diminuindo a atividade da vitamina K.

O diagnóstico de deficiência de vitamina K é feito por meio do TP prolongado, e o tratamento é realizado com a reposição de vitamina K na dose de 1 a 10mg VO, IM ou IV.

II. Distúrbios da hemostasia terciária

Causas de distúrbio da fibrinólise	
Anormalidades congênitas	
- Afibrinogenemia ou disfibrinogenemia;	
- Hipoplasminogenemia, displasminogenemia;	
- Deficiência de PAI-1;	
- Deficiência de alfa-2-antiplasmina.	
Anormalidades adquiridas (fibrinólise secundária)	
- CIVD: aumenta t-PA e diminui alfa-2-antiplasmina;	
- Hepatopatia crônica: diminui clearance de t-PA e síntese de alfa-2-antiplasmina;	
- Neoplasias: de próstata aumenta u-PA;	
- Cirurgias cardíacas.	



1. Introdução

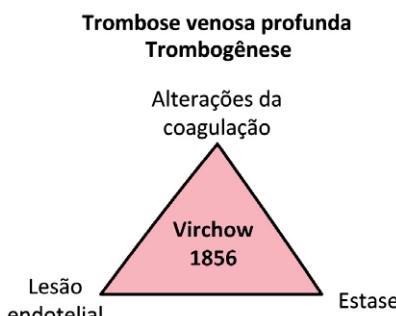


Figura 1 - Trombose venosa profunda trombogênese

2. Cascata da coagulação

A cascata da coagulação é didaticamente dividida em 2 vias: intrínseca (via da ativação de contato) e extrínseca (via do fator tissular). Ambas as vias unem-se para formação do coágulo de fibrina. Os fatores de coagulação são numerados por algarismos romanos e a adição da letra "a" indica que eles estão em sua forma ativada.

Os fatores de coagulação são geralmente enzimas (serina proteases), com exceção dos fatores V e VIII, que são glicoproteínas, e do fator XIII, que é uma transglutaminase.

Via intrínseca	Necessita dos fatores de coagulação VIII, IX, X, XI e XII, além das proteínas pré-calicreína, cininogênio de alto peso molecular e íons cálcio.
Via extrínseca	<ul style="list-style-type: none"> - Após a lesão vascular, o fator tecidual (fator III) é lançado e forma junto ao fator VII ativado um complexo que irá ativar os fatores IX e X. O fator X ativado junto ao fator V ativado forma um complexo (complexo protrombinase) que irá ativar a protrombina em trombina. A trombina ativa outros componentes da coagulação, entre eles os fatores V e VII (que ativa o fator XI que por sua vez ativa o fator IX); - O ponto comum entre as 2 vias é a ativação do fator X em fator Xa. Por sua vez, o fator Xa converte a protrombina em trombina. A trombina tem várias funções, a principal delas sendo a conversão do fibrinogênio em fibrina. O fibrinogênio é uma molécula constituída por 2 pares de 3 cadeias diferentes de polipeptídios. A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina e ativa o fator XIII. Por sua vez, o fator XIIIa liga de forma cruzada a fibrina à fibronectina, e esta ao colágeno.

- Cofatores da coagulação

- **Cálcio:** age mediando a ligação dos fatores IXa e Xa. O cálcio também está presente em vários pontos da cascata da coagulação;
- **Vitamina K:** atua como cofator dos fatores II, VII, IX e X e também das proteínas C, S e Z.

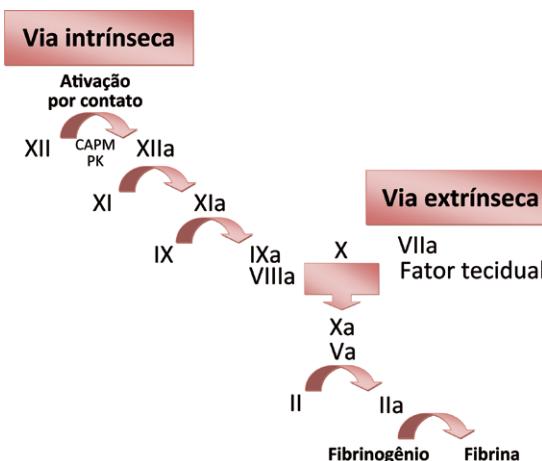


Figura 2 - Modulação da cascata da coagulação

Quanto às alterações das vias da coagulação, podem ser adquiridas (secundárias) ou congênitas (primárias). A Tabela a seguir mostra os principais exemplos.

Adquiridas
- Câncer;
- Doenças inflamatórias crônicas (retocolite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico);
- Doenças mieloproliferativas;
- Pós-operatório;
- Uso de anticoncepcionais, gestação;
- Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF);
- Trombocitopenia por heparina;
- Deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico (por elevar as concentrações de homocisteína).

Congénitas
- Deficiência de AT;
- Fator V resistente à proteína C (fator V de Leiden);
- Deficiência de proteína S;
- Deficiência de proteína C;
- Mutação do gene da protrombina;
- Raros: disfibrinogenemia, plasminogênio mutante.

3. Avaliação do paciente com sangramento

Cautelosa história clínica buscando identificar um evento hemorrágico por desordem plaquetária ou vascular (sangramento precoce, mucocutâneo) ou coagulopatia (sangramento tardio, hemartrose, sangramento em tecido mole).

A avaliação clínica é complementada inicialmente pelo hemograma completo com avaliação do esfregaço do sangue periférico, tempo de ativação da protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA).

A - TP e TTPA prolongados

Alterações que afetam mais de 1 via de coagulação são as principais causas. O prolongamento concomitante é observado quando há consumo excessivo de fatores de coagulação na sepse ou coagulação intravascular disseminada (CIVD), na falência hepática ou deficiência de vitamina K (que leva à deficiência dos fatores de coagulação II, VII, IX e X).

B - TP prolongado com TTPA normal

Essas alterações sugerem uma anormalidade da via extrínseca e, consequentemente, deficiência ou presença de inibidor (raro) de fator VII. O uso de varfarina é a causa mais comum dessa alteração na prática diária. Outras causas de deficiência de vitamina K são os distúrbios de absorção intestinal de gorduras decorrentes, mais comumente por distúrbios da secreção de sucos biliares e/ou pancreáticos.

C - TTPA prolongado com TP normal

O prolongamento exclusivo do TTPA é característico de desordens da via intrínseca, principalmente deficiência do fator VIII (hemofilia A ou doença de von Willebrand) ou deficiência do fator IX (hemofilia B) e, menos comumente, deficiência de fator XI. A causa mais comum, porém, na prática diária, é o uso de heparina.

4. Hemofilia

É um grupo de doenças genéticas hereditárias que prejudicam o controle da circulação do sangue e coagulação.

A hemofilia A (deficiência de fator VIII de coagulação) é a forma mais comum de desordem, presente em cerca de 1 em 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino.

A hemofilia B (deficiência do fator IX) ocorre em cerca de 1 em aproximadamente 20.000 a 34.000 nascimentos do sexo masculino.

A - Quadro clínico

Os sintomas variam de acordo com a gravidade. Em geral, são episódios de sangramento. Pacientes com hemofilia mais grave sofrem sangramentos mais graves e mais frequentes. Hemofílicos moderados têm sintomas variáveis que se manifestam ao longo de um espectro entre formas graves e leves.

B - Diagnóstico

Os pacientes apresentam tempo de sangramento, tempo de protrombina e tempo de trombina normais e tempo de tromboplastina parcial prolongado.

É importante dosar os fatores de coagulação. No caso de deficiência do fator VIII, deve-se procurar diferenciar a doença da doença de von Willebrand. Nesta, pode ocorrer também uma diminuição do fator VIII.

C - Tratamento

Não há cura para a hemofilia. Controla-se a doença com reposição regular dos fatores de coagulação deficientes.

5. Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Diagnóstico de SAAF	
Critérios clínicos	
Presença de trombose vascular ou morbidade gestacional	<ul style="list-style-type: none"> - Trombose vascular: 1 ou mais episódios de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos confirmada por exame de imagem ou biópsia em qualquer órgão ou tecido (lembre que trombose venosa superficial não é critério clínico para SAAF); - Morbidade gestacional: óbito fetal ≥10 semanas de gestação, sem causa evidente em feto morfológicamente normal; ou 1 ou mais partos prematuros antes de 34 semanas de gestação por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária; ou 3 ou mais perdas gestacionais inexplicadas com mais de 10 semanas de gestação (ausência de anormalidades cromossômicas paternas ou causas maternas anatômicas ou hormonais).
Critérios laboratoriais	
Presença de anticorpos antifosfolípides em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas entre estas (e menos de 5 anos antes de alguma manifestação clínica)	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de anticorpos anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos moderados a altos (>40UI); - Presença de anticorpos antibeta-2-glicoproteína I IgG ou IgM em títulos >percentil 99; - Presença de anticoagulante lúpico (detectado de acordo com guidelines nacionais ou internacionais).

6. Tratamento dos eventos trombóticos

A - Heparina

A heparina é uma substância que atua ampliando em 1.000 a 4.000 vezes a capacidade inibitória da AT. A forma não fracionada exige controle por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (deve ficar entre 1,5 e 2,5), enquanto a forma de baixo peso molecular não o exige. Como complicação desse tratamento, podem-se ter sangramento e Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH).

B - Anticoagulantes orais

Tais drogas agem no fígado, inibindo a gammacarboxilação dos resíduos de ácido glutâmico da região N-terminal dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S).

Indicações para uso contínuo de anticoagulantes orais		
Indicações	Intervalos de INR ideais	Duração
Profilaxia de trombose venosa profunda para cirurgia de alto risco	2 a 3	Critério clínico
Tratamento de trombose venosa profunda: 1º episódio	2 a 3	3 a 6 meses
Alto risco de recorrência de trombose venosa profunda	2 a 3	Toda a vida
Trombose por síndrome antifosfolípide	2 a 3	Toda a vida
Tratamento de embolia pulmonar: 1º episódio	2 a 3	3 a 6 meses
Alto risco de embolia recorrente	2 a 3	Toda a vida
Prevenção de embolia sistêmica: prótese valvar biológica	2 a 3	3 meses
Infarto agudo do miocárdio (se indicado, prevenir embolia sistêmica)	2 a 3	Critério clínico
Doença valvar cardíaca (após evento trombótico ou se o átrio esquerdo for >5,5cm)	2 a 3	Toda a vida

Indicações para uso contínuo de anticoagulantes orais		
Indicações	Intervalos de INR ideais	Duração
Fibrilação atrial crônica ou intermitente	2 a 3	Toda a vida
Cardioversão	2 a 3	3 semanas antes e 4 semanas depois da cardioversão, se o ritmo sinusal foi mantido
Próteses valvares aórticas mecânicas	2 a 3	Toda a vida
Próteses valvares aórticas mecânicas em FA	2,5 a 3,5	Toda a vida
Próteses valvares aórticas biológicas	2 a 3	Critério clínico (3 meses)
Próteses valvares mitrais mecânicas, independente do ritmo	2,5 a 3,5	Toda a vida
Próteses valvares mitrais biológicas	2 a 3	3 meses

C - Outros anticoagulantes

São exemplos os novos anticoagulantes orais: a rivaroxabana (inibidor do fator Xa) e a dabigatran (inibidor direto da trombina), que apresentam, como vantagem sobre os cumarínicos, o fato de não necessitarem de monitorização laboratorial, além da vantagem sobre as heparinas de baixo peso molecular por terem administração oral. Sua desvantagem é o fato de não apresentarem antídoto específico nos casos de sangramento.

105

Visão geral das neoplasias hematológicas

1. Introdução

Seguindo a hematopoeia fisiológica, podem-se classificar as neoplasias hematológicas em mieloides ou linfoides, sendo que cada uma delas pode ser subdividida em aguda ou crônica, a depender da proporção de células de morfologia e fenótipo imaturo na medula óssea.

As neoplasias agudas também diferem das crônicas pela velocidade de instalação e agressividade da doença.

Para melhor compreensão das doenças, é importante relembrar (Figura 1) como ocorrem as diferentes linhagens celulares a partir da célula precursora (*stem cell*).

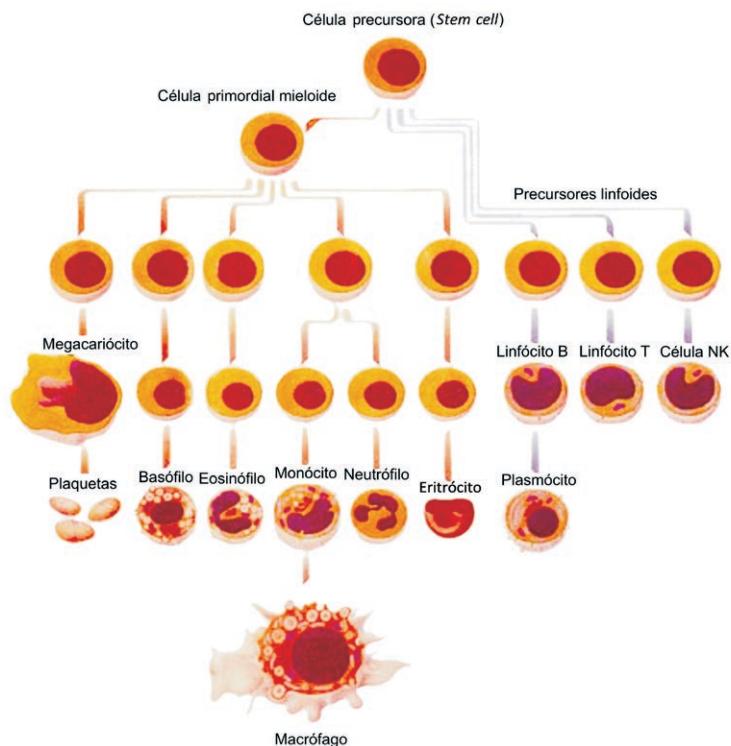


Figura 1 - Diferentes linhagens celulares

2. Neoplasias mieloïdes

Resultam de alteração em células da linhagem mieloide.

A classificação é dividida em mieloproliferação de células precursoras (imaturas) e mieloproliferação de células maduras.

Principais tipos de neoplasia com origem em precursor mieloide		
	Tipos	Características diagnósticas
Neoplasia mieloide aguda	Leucemia mieloide aguda	≥20% de células imaturas na medula óssea, com características mieloïdes
Neoplasia mieloide crônica	Neoplasia mieloproliferativa crônica (policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose, leucemia mieloide crônica)	Hipercelularidade medular + geralmente hipercelularidade periférica de 1 ou mais linhagens
Síndrome mieloproliferativa/mielo-displásica	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia mielomonocítica crônica; - Leucemia mielomonocítica juvenil; - Leucemia mieloide crônica atípica. 	Não classificada nas anteriores

3. Neoplasias linfoïdes

Resultam de alteração em células da linhagem linfoïde B, linfoïde T ou, ainda, linfoïde NK.

Podem ocorrer também alteração da linhagem dos plasmócitos.

A classificação é dividida em linfoproliferação de células precursoras (imaturas) e linfoproliferação de células maduras.

Neoplasias com origem em linfócitos B maduros	
- Leucemia linfoide crônica; leucemia pró-linfocítica; linfoma linfocítico;	
- Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B;	
- Linfoma folicular;	
- Linfoma não Hodgkin de células do manto;	
- Linfoma de Burkitt;	
- Linfomas da zona marginal: extranodal (tipo MALT); esplênico, nodal;	
- Tricoleucemia;	
- Linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular;	
- Linfoma de Hodgkin clássico:	
· Subtipos:	
· * Esclerose nodular;	
· * Rico em linfócitos;	
· * Depleção linfocitária;	
· * Celularidade mista.	
Neoplasias com origem em linfócitos T e NK maduros	
- Leucemia pró-linfocítica T;	
- Linfoma de células T/NK;	
- Micose fungoide e síndrome de Sézary;	
- Linfoma T periférico;	
- Linfoma angioimunoblastico;	
- Linfoma angiocêntrico;	
- Linfoma/leucemia de células T do adulto;	
- Linfoma de grandes células anaplásico.	

Neoplasia de células B precursoras	Leucemia linfoide aguda
	- Os principais exemplos são os linfomas de Hodgkin, não Hodgkin e a leucemia linfoide crônica;
Neoplasia de células B maduras	- O Hodgkin diferencia-se do não Hodgkin por apresentar a célula de Reed-Sternberg ou suas variantes;
	- Tem comportamento clínico distinto do não Hodgkin, acometendo diferentes faixas etárias, e apresenta melhor resposta terapêutica em comparação ao não Hodgkin.

Principais neoplasias de células B maduras	
Neoplasias com origem em plasmócitos	
- Linfoma linfoplasmocítico;	
- Plasmocitoma/mieloma múltiplo.	

106

Leucemias agudas

1. Introdução

- Trata-se de um grupo de doenças que se caracterizam pela proliferação de um clone maligno indiferenciado da célula-tronco hematopoética, que infiltra a medula óssea e, progressivamente, o sangue periférico, ocasionando a redução da produção de células sanguíneas normais. Esses clones malignos dão origem a células imaturas que perderam a capacidade de diferenciação, chamadas blastos;
- Representam 3% dos cânceres na população em geral, percentual que se modifica caso seja avaliado por faixa etária.

2. Patogênese

- Compreende uma sequência de eventos genéticos em um precursor hematopoético (mieloide e/ou linfoide), que resultam na proliferação maligna desse clone de células, a chamada leucemia "de novo";
- Tais células perdem a capacidade de diferenciação celular e o controle regulatório da proliferação, resultando em um número elevado de blastos na medula óssea. Na maioria das vezes, são também detectadas no sangue periférico, podendo infiltrar outros órgãos (sistema reticuloenetelial, Sistema Nervoso Central – SNC – e outros tecidos);
- As leucemias secundárias ocorrem quando o aparecimento desse clone neoplásico é decorrente de algum fator, como:
 - Síndromes genéticas: anemia de Fanconi, síndrome de Down;
 - Exposição a agentes como radiação ionizante (tratamento prévio com radioterapia);
 - Uso de derivados de benzeno, solventes orgânicos, agentes alquilantes e epipodofilotoxinas para o tratamento de outras neoplasias;
 - Mielodisplasia, mieloproliferação crônica e anemia aplástica.
- Há 2 grandes grupos de leucemias agudas: linfoides e mieloides, a depender da célula precursora acometida.

3. Leucemia mieloide aguda

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é a forma mais comum de leucemia entre adultos. Representa apenas de 15 a 20% das leucemias da infância.

- **Diagnóstico e classificação**

É feito por avaliação de quadro clínico, hemograma, mielograma (avalia quantidade e aspecto morfológico das células neoplásicas), imunofenotipagem, cariotípico e pesquisa molecular.

Atualmente, é necessária a avaliação de cariotípico e a pesquisa de algumas alterações moleculares para avaliação prognóstico da LMA.

Quadro clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas secundários à proliferação dos blastos: <ul style="list-style-type: none"> • Febre, astenia e dor óssea (este último é pouco frequente na LMA); • Sintomas de hiperviscosidade podem surgir nos casos com leucometria $>100.000/mm^3$: tontura, cefaleia, zumbido, dispneia, dor torácica, alterações neurológicas, priapismo, trombose; • Infiltração extramedular por blastos (chamado de cloroma ou sarcoma granulocítico); os sítios mais comuns são pele e mucosa (hiperplasia gengival), mais frequentemente na LMA monocítica. Também pode acometer figado, baço ou qualquer outro tecido. - Sintomas secundários à deficiência da produção medular normal devido a infiltração neoplásica: astenia, palidez, dispneia e taquicardia aos esforços, tontura (sintomas relacionados à anemia); febre e quadros infecciosos (sintomas relacionados à neutropenia); manifestação hemorrágica, como petéquias, equimoses, sangramento digestivo, hematúria (sintomas relacionados à plaquetopenia).
----------------	---

Morfologia	- >20% de blastos: células de aspecto imaturo, com citoplasma claro, abundante e granular, muitas vezes com presença de bastonetes de Auer (patognomônico do blasto mieloide);
	- Encontram-se, em grande parte das LMAs, características morfológicas sugestivas da linhagem afetada (exemplo: células de aspecto monocitoide, nas leucemias mielomonocíticas; promielócitos, na leucemia promielocítica aguda).
Citoquímica	Sudan Black B e mieloperoxidase (MPO) positivos
Cariótipo de bom prognóstico	t(15;17); t(8;21); t(16;16); inversão (16)
Cariótipo de mau prognóstico	Monossomia do 5 ou 7; del(5q), del(7q), t(6;9), anormalidade do 17p, 11q23 ou 3q26; trissomia do 8 ou 13; inv 3; t(6;9), cariótipo monossômico, cariótipo complexo (presença de pelo menos 4 anormalidades não relacionadas)

Tipos	Descrições	Frequências (%)	Cariótipos	Pesquisa molecular	Prognósticos
M0	Minimamente diferenciada	<5	--	--	Desfavorável
M1	Sem maturação	20	t(9;22)	BCR/ABL	Desfavorável
M2	Com maturação	30	t(8;21)	AML1/ETO	Bom
M3	Promielocítica e variante microgranular	8	t(15;17)	PML/RARA	Bom
M4	Mielomonocítica	28	inv(16) ou t(16;16)	CBFB/MYH11	Bom
M5	Monocítica	10	Anormalidades 11q23	Rearranjo do MLL	Desfavorável
M6	Eritroleucemia	4	--	--	Desfavorável
M7	Megacarioblástica	<5	t(1;22)	MOZ/CBP	Desfavorável

- LMA t(15;17)/PML-RARA (leucemia promielocítica aguda ou LMA M3)

- Merece destaque pela importância e pelas particularidades nas suas características clínicas, diagnóstico, terapêutica e prognóstico;
- Corresponde a 10 a 15% das LMAs;
- A morfologia envolve promielócitos anormais, núcleo excêntrico, abundantes granulações no citoplasma, múltiplos bastonetes de Auer, formando feixes, células denominadas *faggot cells* (células com maços ou feixes).

Importante

- O quadro clínico e as alterações laboratoriais são compatíveis com coagulação intravascular disseminada e fibrinólise excessiva; pode evoluir rapidamente a óbito, devido aos fenômenos hemorrágicos (principalmente pulmonar e do SNC);
- Geralmente, a LMA M3 (promielocítica) cursa com pancitopenia, não com leucocitose;
- Desta forma, na presença de pancitopenia + coagulopatia (alargamento de TP, TTPA e/ou TT, diminuição de fibrinogênio), devendo-se sempre pensar em LMA M3 (promielocítica).

A leucemia promielocítica aguda (M3) tem quadro clínico e laboratorial, bem como tratamento, diferente das outras LMA. Preste atenção:

- O diagnóstico é confirmado pela presença da t(15;17) pelo estudo citogenético ou pelo encontro do gene PML-RARA em pesquisa molecular (métodos laboratoriais que são fundamentais também na reavaliação após o tratamento e no seguimento do paciente);
- O tratamento consiste em quimioterapia ou trióxido de arsênio, em associação ao ácido transretinoico (ATRA), que leva à maturação dos promielócitos anômalos, resolvendo a coagulopatia e melhorando muito o prognóstico dessa doença. Após o início do tratamento com ATRA, esta deixou de ser a LMA com pior prognóstico e passou a ser a de melhor, com taxa de remissão completa de 80 a 95%;
- É importante lembrar que a LMA M3 é uma emergência médica, pelo alto risco de óbito por sangramento. O tratamento com ATRA + suporte transfusional (quando necessário, para tratar a coagulopatia) deve ser instituído diante da suspeita diagnóstica.

4. Leucemia linfoide aguda

- A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância; corresponde a 20 a 30% das neoplasias de 0 a 14 anos e constitui 85% das leucemias infantis;

- O diagnóstico e a classificação também são feitos por quadro clínico, hemograma, mielograma (avalia quantidade e aspecto morfológico das células neoplásicas), imunofenotipagem, cariótipo e pesquisa molecular;
- A LLA pode ser do tipo B ou T, a depender do linfócito de origem.

	LLA-B	LLA-T
Quadro clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Além do já citado para LMA: - Sintomas de hiperviscosidade geralmente ocorrem com leucometria $>300.000/mm^3$; - É comum haver sintomas B (febre, perda de peso e sudorese noturna); - Não é incomum o encontro de adenomegalia e hepatosplenomegalia; - Locais extranodais comumente acometidos são os testículos e o SNC (inclusive par craniano). 	<ul style="list-style-type: none"> - Além do já citado para LLA-B: - Massa mediastinal é encontrada em 50 a 75% dos casos; - São sintomas relacionados: tosse seca, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, obstrução traqueal ou síndrome da veia cava superior.
Morfologia	>20% de blastos: células de aspecto imaturo; pequenas; com citoplasma basofílico, sem grânulos e geralmente escasso	
Citoquímica	Ácido periódico de Schiff (PAS) positivo, SB e MPO negativos	
Cariótipos de bom prognóstico	Hiperdiploidia (>50 cromossomos), t(12;21)(p12;q22), t(1;19)	
Cariótipos de mau prognóstico	Hipodiploidia (<50 cromossomos), t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(11q23)	

- Leucemia linfoide aguda na infância

- Tem pico de incidência entre 2 e 5 anos e predomínio no sexo masculino;
- De 20 a 30% das crianças apresentam dor óssea como manifestação clínica, por infiltração leucêmica do periôsteo, metáfise ou região articular;
- Apresenta fatores prognósticos particulares.

Fatores prognósticos	
Riscos	Fatores
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperdiploidia (de 54 a 58 cromossomos); - Trissomia do 4, 10 ou 17; - t(12;21).
Standard	<ul style="list-style-type: none"> - Leucometria $<50.000/mm^3$; - Idade entre 1 e 10 anos.
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Idade ≥ 10 anos; - Leucometria $\geq 50.000/mm^3$; - LLA-T.
Muito alto	<ul style="list-style-type: none"> - Idade <1 ano; - t(9;22) ou t(4;11); - >4 semanas para resposta completa a quimioterapia.

5. Evolução e prognóstico

- São leucemias de melhor prognóstico: LMA M3 e LLA na infância;
- Os fatores prognósticos nas leucemias agudas contribuem para a decisão terapêutica, podendo indicar quais casos têm maior possibilidade de remissão completa e aqueles com maior chance de recidiva.

Principais fatores prognósticos na LMA	
Favoráveis	Desfavoráveis
- <50 anos;	- >60 anos;
- Alteração molecular: NPM1, CEBPA;	- Alteração molecular: FLT3/ITD, MLL-duplicação parcial em tandem, hiperexpressão de BAALC, mutações em IDH1 e/ou IDH2;
- Ausência de MDR (fenótipo de resistência a múltiplas drogas);	- Presença de MDR;
- ECOG <2.	- ECOG >2.
Citogenética favorável	Citogenética desfavorável
Leucemia "de novo"	Leucemia secundária

Fatores de mau prognóstico nas LLAs do adulto

- >35 anos;
- >30.000 leucócitos na LLA-B; >100.000 leucócitos na LLA-T;
- >4 semanas para alcançar a remissão completa;
- Imunofenótipo pró-B, T precoce e T madura;
- t(9;22), t(8;14), t(4;11), hipodiploidia.

- A resposta ao tratamento e a sobrevida global nas LMA é bastante heterogênea, com taxas que variam entre 10 e 60% de sobrevida em 5 anos;
- Com relação às LLAs, a remissão e a cura são alcançadas em mais de 85% dos casos nas crianças, tendo um prognóstico mais reservado entre adultos, devido a alta taxa de recidiva, com sobrevida, em longo prazo, variando entre 25 e 50%.

6. Tratamento

Tratamento específico	<ul style="list-style-type: none"> - Poliquimioterapia, diferente para cada tipo de leucemia; - Fases de indução (para citorredução), pós-remissão (intensificação/consolidação) e, principalmente nas LLAs, manutenção (para evitar a reativação da doença residual mínima, se houver); - A quimioterapia intratecal é usada para profilaxia e tratamento de infiltração do SNC (fundamental na LLA); - A radioterapia está indicada em casos específicos; - ATRA é o medicamento especificamente utilizado para a LMA M3, tornando esta a leucemia de melhor prognóstico atualmente; - O Transplante de Célula-Tronco Hematopoética (TCTH) alógénico é indicado para pacientes em 2ª remissão ou para pacientes estratificados como alto risco, em 1ª remissão.
Tratamento inespecífico	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratação vigorosa, principalmente na 1ª indução; - Hipouricemante até que seja reduzida a massa tumoral; - Controle de eletrólitos; - Monitorização da necessidade transfusional; - Profilaxia para <i>P. jirovecii</i>: sulfametoazol-trimetoprima 12/12h, 3x/sems, por todo o tratamento; - Parasitoses: antes do início da quimioterapia, administrar mebendazol por 7 dias ou albendazol por 3 dias; - Profilaxia de candidíase oroesofágica: nistatina oral 10mL (bochechar e deglutar) de 4 a 6x/d.

7. Complicações clínicas

Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome febril associada a neutrófilos <500/mm³ ou <1.000/mm³ em queda, sem sítio primário de infecção evidente e geralmente associada à translocação bacteriana intestinal, que ocorre pela imunossupressão e pela lesão de mucosa pelos quimioterápicos; - Realizam-se coleta de culturas para identificar o agente infeccioso e, quando necessário, exames de imagem; - A introdução da antibioticoterapia deve ser empírica e imediata à febre: <ul style="list-style-type: none"> · Início do quadro: cobertura para Gram negativos, incluindo <i>Pseudomonas</i> (cefalosporinas de 4ª geração – ceftepima, ceftazidima – + amicacina, piperacilina-tazobactam, imipeném ou meropeném); · Foco provável cutâneo ou de cateter, ou mucosite grave, sinais de instabilidade hemodinâmica ou passadas 48 horas, sem redução da curva febril nem melhora clínica com o antibiótico em uso: cobertura para Gram positivos com vancomicina, teicoplanina ou linezolid; · Se houver neutropenia prolongada ou persistência de febre por mais de 5 dias, foco fúngico provável ou instabilidade hemodinâmica apesar da cobertura para Gram negativo e positivo: cobertura para fungos (<i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i> etc.) com anfotericina B ou formas lipossomais, micafungina, caspofungina, voriconazol etc. - Sobre neutropenia febril, trata-se de uma emergência médica, sendo o atraso no início da antibioticoterapia responsável por alta taxa de mortalidade.
Síndrome de lise tumoral	<ul style="list-style-type: none"> - A presença da massa de blastos pode induzir a hiperuricemias, em razão do extenso catabolismo das purinas que acompanham a rápida lise de células neoplásicas, induzida por quimioterápicos ou pela própria morte celular espontânea (síndrome de lise tumoral); - Hiperuricemias, hipercalemia, hipercalcemias e insuficiência renal devem ser prontamente avaliadas, tratadas e monitorizadas, pois essa complicaçao apresenta evolução rápida e alta taxa de mortalidade; - Hiper-hidratação vigorosa (2 a 3L/m²/d), manutenção de boa diurese (80 a 100mL/m²/h) e hipouricemante (allopurinol ou rasburicase) podem prevenir ou minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral. Algumas vezes é necessário fazer hemodiálise para controle do quadro.

Síndrome de leucostase	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes podem iniciar o quadro de leucemia aguda com hiperleucocitose (>100.000 leucócitos/mm3); - No adulto, ocorre em 10 a 30% das LLAs e em 5 a 20% das LMAs; - É mais comum entre crianças e certas variantes das leucemias agudas; - Na síndrome de leucostase, há lentificação e obstrução da microcirculação pelos blastos circulantes. Acontece principalmente em situações de baixo fluxo sanguíneo e está associada a contagens elevadas de blastos (>100.000 na LMA e >300.000 na LLA), sendo mais comum nas leucemias monocíticas agudas; - As principais causas de morte são insuficiência respiratória e hemorragia intracerebral; - São sintomas dispneia, hipoxemia, cefaleia, turvação visual, zumbido, tontura, confusão mental, coma, priapismo, trombose, dor torácica e sintomas inespecíficos como febre, mal-estar, astenia e náusea; - Fundo de olho: dilatação e tortuosidade de veias retinianas, hemorragias retinianas, papiledema; - Tratamento de suporte: <ul style="list-style-type: none"> - Hidratação vigorosa e manutenção do débito urinário de 80 a 100mL/m2/h; - Hipouricemiant; - Cuidado com transfusão de hemácias, pois piora a viscosidade. - Correção da hiperleucocitose: <ul style="list-style-type: none"> - Leucoaférese: leva a rápida redução dos níveis de blastos (20 a 50%) e está indicada na presença de leucostase ou quando os blastos no sangue periférico excederem a contagem de 100.000/mm3 (LMA) ou 300.000/mm3 (LLA); - Citorredução com hidroxureia na LMA ou prednisona na LLA; - Quimioterapia específica.
-------------------------------	--

107

Leucemias crônicas

1. Leucemia mieloide crônica

A - Introdução e patogênese

- A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é a mais frequente das síndromes mieloproliferativas crônicas;
- Corresponde a 15 a 20% das leucemias nos adultos;
- Sua patogênese envolve proliferação clonal descontrolada da *stem cell* multipotente, gerando células mieloides granulocíticas com capacidade de diferenciação preservada e inibição da apoptose.

O clone anômalo, produto de mutação genética (gene BCR/ABL no cromossomo Filadélfia), infiltra a medula de modo lento e progressivo, em detrimento da proliferação de células normais. A doença pode evoluir para uma fase mais agressiva, chamada de acelerada, ou evoluir para a leucemia aguda, chamada de fase blástica.

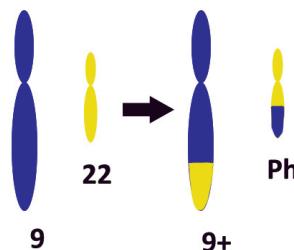


Figura 1 - Patogênese: translocação entre os cromossomos 9 e 22, resultando no cromossomo Filadélfia

- Ocorre aumento progressivo da contagem de leucócitos, a megacariopoiese costuma também estar aumentada, e a eritropoiese geralmente é deficiente;
- Radiação ionizante pode estar relacionada ao aparecimento dessa alteração cromossômica;
- A alteração no cromossomo Filadélfia (no gene BCR/ABL) é responsável pela LMC.

B - Manifestações clínicas

- A doença é de evolução lenta, mas progressiva;
- O diagnóstico é feito cerca de 12 meses após a instalação da doença;
- Quanto ao quadro clínico, até 50% são assintomáticos. Quando há sintomas, ocorrem fraqueza progressiva, febre, perda de peso, sudorese noturna, aumento do volume abdominal (pelo aumento importante do baço), dores ósseas e, mais raramente, fenômenos trombóticos, hepatomegalia, sintomas de leucostase (priapismo) e adenomegalias.

C - Diagnóstico

Para o diagnóstico, independente da fase em que o paciente está, é necessária a detecção da presença do cromossomo Filadélfia (exame de citogenética) ou do gene BCR/ABL (pesquisa molecular).

		Fase crônica	Fase acelerada	Fase blástica
Generalidades		Geralmente assintomática	<ul style="list-style-type: none"> - Perda progressiva da capacidade de diferenciação dos leucócitos; - Piora dos sintomas constitucionais; - Esplenomegalia não responsável ao tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucócitos (mieloblastos ou linfoblastos) perdem a capacidade de diferenciação; - Pode apresentar infiltrado extramedular de células blásticas.
Diagnóstico	Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitose >25.000, com leucócitos em todas as fases de maturação; - Basofilia e eosinofilia; - Plaquetose (rara plaqutopenia); - Anemia (rara poliglobulia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitose progressiva, não responsiva à terapêutica; - Plaquetopenia <100.000/mm³, não relacionada à terapêutica; - Trombocitose >1.000.000/mm³, não responsiva à terapia; - Basófilos ≥20%; - Blastos entre 10 e 19%. 	≥20% de blastos
	Mielograma ou biópsia de medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - Hipercelularidade geral; - Hipercelularidade granulocítica; - Hipercelularidade de megacariócitos; - Diferentes graus de fibrose. 	Anormalidade citogenética adicional à presença do cromossomo Filadélfia	--

- Outros achados laboratoriais na LMC:
 - Aumento de DHL por proliferação celular excessiva;
 - Diminuição da fosfatase alcalina leucocitária na pesquisa de neutrófilos no sangue periférico.

D - Evolução e prognóstico

Tem evolução lenta, porém progressiva.

Principais fatores de pior prognóstico
- Tamanho da esplenomegalia;
- Número de leucócitos no sangue periférico (>100.000/mm ³);
- Número de blastos circulantes (>1%);
- Contagem de plaquetas <150.000/mm ³ ou >700.000/mm ³ ;
- Grau de eosinofilia e/ou basofilia.

A monitorização da doença é feita com:

- Hemograma: frequência determinada pelo estágio da doença e do tratamento;
- Citogenética: a cada 6 meses ou 1 ano;
- Pesquisa molecular do gene BCR/ABL: a cada 3 meses até resposta molecular; depois, a cada 6 meses.

E - Tratamento

- Opções de tratamento: dependem da fase da doença, da idade do paciente, dos fatores prognósticos e da existência de um doador de medula compatível em potencial. O objetivo do tratamento é atingir resposta citogenética completa em até 1 ano do início da terapia com inibidores de tirosinoquinases (ITK), uma classe de antineoplásicos;
- Exemplos de ITK: imatinibe, dasatinibe e nilotinibe;
- Pacientes com doença avançada (fase blástica) ou não responsivos aos ITKs: se não candidatos ao transplante de medula óssea alógênico (idade avançada, comorbidades, falta de doador compatível), deve-se considerar tratamento paliativo, como hidroxiureia (agente citorredutor), suporte transfusional, analgesia e antibioticoterapia, quando necessários.

Fase crônica	<ul style="list-style-type: none"> - 1ª linha: mesilato de imatinibe (Glivec®) – 9 entre 10 pacientes têm remissão completa da doença, e a maioria deles continua em remissão por muitos anos; os ITKs de 2ª geração podem ser usados em 1ª linha (nilotinibe, dasatinibe), pois produzem respostas mais rápidas e intensas; - Pacientes que não alcançam ou perdem a resposta (hematológica, citogenética ou molecular): aumentar dose do imatinibe ou mudar para outro ITK; - Pacientes que não respondem ao ITK de 1ª linha e de 2ª geração e apresentam condições clínicas: TCTH alógênico.
Fase acelerada	<ul style="list-style-type: none"> - As opções de tratamento são semelhantes às da fase crônica; - Os ITKs produzem remissões também nesses pacientes, porém em menor quantidade e fugazes; - Recomenda-se transplante de medula óssea alógênico aos elegíveis para transplante após terapia com ITKs.
Fase blástica ou aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Células doentes assemelham-se às da LMA, geralmente resistentes às drogas usadas para tratá-la; - Um pequeno número de pacientes apresenta blastos que se assemelham aos da LLA. Essas células respondem melhor à quimioterapia, e é possível obter uma remissão; - Associar ITK ao esquema quimioterápico escolhido, de preferência os ITKs de 2ª geração; - O tratamento quimioterápico não é duradouro na crise blástica, devendo o transplante de medula fazer parte da terapêutica, quando possível.

2. Leucemia linfoide crônica

- Trata-se de proliferação clonal de linfócitos maduros funcionalmente incompetentes;
- Dentre os casos, 98% são da linhagem B; somente 2% são da linhagem T;
- É mais comum no adulto (22 a 30% de todas as leucemias do adulto);
- A mediana de idade é de 70 anos;
- Anormalidades citogenéticas estão entre os fatores causais em 50% dos casos.

A - Quadro clínico

- A maioria é assintomática;
- Sintomáticos: sintomas B (perda de peso, sudorese noturna, febre), síndrome anêmica, manifestação hemorrágica por plaquetopenia, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia;
- Locais mais acometidos por linfonodomegalias: cervical, supraclavicular e axilar;
- Fenômenos autoimunes: anemia hemolítica autoimune em 5% e púrpura trombocitopênica imunológica em 10%;
- Manifestações paraneoplásicas podem acompanhar a leucemia linfoide crônica, como pênfigo paraneoplásico, reação excessiva a picada de insetos e glomerulonefrite membranoproliferativa.

B - Diagnóstico

- Linfocitose >5.000/mm³, persistente por 4 semanas ou mais, monoclonal;
- Morfologia: linfócitos pequenos, de aspecto maduro, com cromatina bastante condensada;
- Imunofenotipagem de sangue periférico ou medula óssea: pesquisa positiva de CD20, CD5, CD19, CD23.

C - Diagnóstico diferencial

- Linfocitose infecciosa reacional: policlonal (infecções virais);
- Outras doenças linfoproliferativas: esclarecidas pela imunofenotipagem;
- Linfocitose B monoclonal: <5.000/mm³ linfócitos.

D - Evolução e prognóstico

A evolução da doença depende das características clínicas e laboratoriais do paciente, que estabelecem os sistemas de estadiamento.

Estadiamento de Binet	
Estadio	Características clínicas
A	<3 áreas linfoïdes* envolvidas
B	≥3 áreas linfoïdes* envolvidas
C	Hb <10g/dL ou plaquetopenia <100.000/mm ³

* Áreas linfoïdes: cervical, axilar, inguinal, baço e fígado.

Estadiamento de Rai modificado		
Riscos	Estadios	Características clínicas
Baixo	0	Linfocitose no sangue ou na medula óssea
Intermediário	I	Linfocitose + adenomegalia
	II	Linfocitose + esplenomegalia e/ou hepatomegalia ± adenomegalia
Alto	III	Linfocitose + Hb <11g/dL ± adenomegalia, esplenomegalia e/ou hepatomegalia
	IV	Linfocitose + plaquetas <100.000/µL ± adenomegalia, esplenomegalia e/ou hepatomegalia

- Outros fatores associados a pior prognóstico são: estadios avançados de Rai ou de Binet, infiltração linfoцитária medular com padrão difuso, duplicação da contagem linfoцитária <12 meses, positividade para CD38, presença de del11q23, del17p, anormalidades do p53, positividade forte para ZAP 70 e IgVH não mutada;
- Poucos pacientes (de 0,5 a 3%) podem evoluir com transformação em linfoma difuso de grandes células B (síndrome de Richter) e, ainda mais raramente (1%), para leucemia aguda.

E - Tratamento

- Até o momento, não apresenta cura;
- O tratamento é definido pela idade, pelo *performance status*, pelo estadiamento da doença e por sintomas associados;
- Pacientes estadio Binet A ou risco baixo de Rai não têm indicação de tratamento, apenas observação e acompanhamentos clínico e laboratorial.

Fatores que indicam necessidade terapêutica na leucemia linfoide crônica

- Presença de anemia e/ou plaquetopenia (Binet C, Rai III ou IV);
- Presença de sintomas: fraqueza, sintomas B, adenomegalia dolorosa ou com sintoma compressivo;
- Sinais de progressão de doença: aumento de 2 vezes a contagem de linfócitos em um período <12 meses, aumento importante do tamanho dos linfonodos, baço ou fígado (Binet B);
- Presença de anemia hemolítica ou plaquetopenia autoimune não responsivas ao tratamento;
- Infecção de repetição.

São quimioterápicos que podem ser utilizados: agentes alquilantes (clorambucila, ciclofosfamida), análogos da purina (fludarabina) e anticorpos monoclonais (como o rituximabe – anti-CD20 – e o alemtuzumabe – anti-CD52), ou a combinação destes, das mais diversas formas. A combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe é a que se mostra mais efetiva até o momento, com maior taxa de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global. A clorambucila geralmente é reservada para tratamento paliativo, visto que as outras drogas mostraram superioridade nas taxas de resposta e de sobrevida.

108

Neoplasias mieloproliferativas (não LMC)

1. Introdução

As neoplasias mieloproliferativas resultam da multiplicação de clones celulares vindos da linhagem mieloide, sem a presença de células precursoras imaturas.

As neoplasias mieloproliferativas clássicas incluem: policitemia vera, trombocitose essencial, mielofibrose primária, Leucemia Mieloide Crônica (LMC), leucemia eosinofílica crônica, leucemia neutrofílica crônica e mastocitose sistêmica. As leucemias crônicas serão abordadas em outro capítulo.

2. Policitemia vera

A policitemia vera é uma doença clonal maligna do sistema hematopoético, com proliferação principalmente do setor eritrocitário, mas também do granulocítico e do megacariocítico, cuja manifestação mais importante é o aumento da massa eritrocitária e a elevação persistente do hematócrito.

A - Quadro clínico

A detecção da policitemia pode ser um achado de exame em paciente assintomático ou ser guiada por sintomas relacionados.

Os pacientes podem apresentar sinais pouco específicos, como dor de cabeça, fadiga, tontura e sudorese excessiva. Sinais mais específicos incluem prurido – sobretudo após banho quente –, eritromelalgia (dor em pés e mãos associada a eritema e cianose), trombose arterial ou venosa, incluindo sítios incomuns, como trombose de veia mesentérica, esplênica ou portal, e esplenomegalia.

Devem-se afastar causas secundárias de policitemia: hipóxia, tabagismo, doença pulmonar, cardíaca (*shunt* direita-esquerda) ou produção anômala de eritropoetina (EPO – alguns tumores).

B - Como investigar

Os seguintes exames devem ser solicitados:

- Hemograma completo;
- Desidrogenase lática (DHL);
- Concentração da EPO sérica;
- Gasometria arterial com mensuração de carboxi-hemoglobina;
- Aspirado de medula óssea e biópsia;
- Avaliação da mutação V617F do gene JAK2 (éxon 14 no cromossomo 9) em sangue periférico ou aspirado de medula óssea;
- Pesquisa para BCR-ABL deve ser negativa (afastar LMC).

Critérios diagnósticos de policitemia vera

Critérios maiores

- Hb >18,5g/dL em homens e >16,5g/dL em mulheres;
- Presença da mutação JAK2 (V617F).

Critérios menores

- Biópsia de medula óssea hipercelular – aumento das 3 séries;
- Eritropoetina inferior ao valor normal;
- Formação de colônias eritroides endógenas *in vitro*.

C - Tratamento

A determinação do tratamento é influenciada, sobretudo, pelo risco de trombose, a principal complicação da doença.

Dois fatores são utilizados para classificação de risco de trombose: idade acima de 60 anos e história de evento trombótico.

Todos os pacientes devem ser tratados com ácido acetilsalicílico (AAS®), 81 a 100mg/d, VO, e submetidos a flebotomia com meta de hematócrito <45%. Pacientes de alto risco podem ser avaliados para uso de agentes alquilantes e alfainterferona.

3. Trombocitemia essencial

Trata-se de uma doença clonal mieloproliferativa que envolve, primariamente, a linhagem megacariocítica e é caracterizada pela elevação sustentada do número de plaquetas, com tendência a trombose e hemorragia.

É caracterizada pela contagem elevada de plaquetas persistente >450.000/ μ L. A patogênese não é clara, e seu diagnóstico é de exclusão, devendo-se assegurar que a trombocitose não seja secundária (reativa) ou causada por uma das outras doenças mieloproliferativas.

Causas de trombocitose reativa

- Doenças infecciosas ou inflamatórias (podendo corresponder a 20 até 30% dos casos);
- Neoplasias;
- Anemia ferropriva, anemia hemolítica, sangramentos agudos;
- Esplenectomia.

A - Quadro clínico

Grande parte dos pacientes é assintomática. A história clínica e o exame físico devem avaliar sinais de trombose ou sangramento, esplenomegalia ou outros sinais sugestivos de outras doenças mieloproliferativas.

B - Como investigar

É necessário solicitar:

- Hemograma completo, DHL, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa;
- Aspirado de medula óssea e biópsia;
- Avaliação da mutação V617F do gene JAK2. Mutações no exôn 10 do gene MPL ou no gene CALR devem ser investigadas quando a mutação V617F não for encontrada;
- Pesquisa para BCR-ABL deve ser negativa (afastar LMC).

C - Critérios diagnósticos

São necessários 4 critérios diagnósticos para trombocitemia essencial, segundo a OMS:

- Plaquetas >450.000/ μ L;
- Biópsia de medula óssea apresentando proliferação megacariocítica com morfologia madura, nenhuma ou pouca proliferação granulocítica ou mieloide;
- Mutação do gene JAK2 ou MPL.

D - Tratamento

O tratamento da trombocitemia essencial é feito com base no risco para trombose, sendo usados os seguintes medicamentos: AAS®, hidroxureia e alfainterferona.

4. Mielofibrose

A mielofibrose é uma doença de caráter crônico e de etiologia desconhecida. É uma desordem da célula-tronco que causa mieloproliferação crônica com hiperplasia megacariocítica atípica.

A - Quadro clínico

Os pacientes podem apresentar sintomas constitucionais. Ao exame físico, nota-se esplenomegalia.

B - Como investigar

Devem-se solicitar:

- Hemograma completo, DHL;
- Avaliação do sangue periférico para leucoeritroblastose;
- Aspirado de medula óssea e biópsia;
- Avaliação da mutação V617F do gene JAK2, dos genes MPL e CALR;
- Pesquisa para mutação do gene BCR/ABL deve ser negativa – afastar LMC.

C - Critérios diagnósticos

No sangue periférico, visualizam-se eritroblastos, acompanhados de mielócitos e células mais jovens da linhagem mieloide. Esse quadro é denominado reação leucoeritroblástica.

Também nota-se a presença de hemácias “em lágrima” (daciocítos).

A biópsia de medula óssea mostra variado grau de fibrose e hematopoese extramedular.

D - Tratamento

Atualmente, o tratamento de escolha para mielofibrose com capacidade curativa é o transplante de células-tronco hematopoéticas alógénico.



Figura 1 - Daciócito

109

Linfomas

1. Introdução

- Grupo de doenças proliferativas malignas do tecido linfoide em diferentes estágios de maturação;
- Responsável por 4% das mortes causadas por neoplasia maligna nos Estados Unidos;
- Classicamente, são divididos em Linfoma de Hodgkin (LH) – presença de células de Reed-Sternberg/célula “em olho de coruja” – e Linfoma Não Hodgkin (LNH).

2. Abordagem

História clínica	Relato de adenomegalia indolor, localizada ou disseminada. Pode acometer outros órgãos/tecidos (extra-nodal), causando sintomas de acordo com o local envolvido. Podem, ainda, apresentar os chamados sintomas B: febre, sudorese noturna ou perda de peso (>10% em 6 meses).
Exame físico	Adenomegalia com consistência de borracha, indolor, de tamanho variável, aderida a planos profundos. O exame deve ser detalhado, à procura de acometimento extranodal de qualquer órgão (inclusive Sistema Nervoso Central – SNC). A palpação do baço é importante para avaliar esplenomegalia.
Diagnóstico	Biópsia excisional do linfonodo ou da região acometida para exame anatomo-patológico e imuno-histo-químico. Quando há adenomegalia palpável, deve-se biopsiar o maior gânglio, com a seguinte ordem de preferência: supraclavicular, cervical, axilar ou inguinal.

Estadiamento	Realizar tomografia cervical, de tórax, abdome e pelve, biópsia de medula óssea (unilateral para LNH e bilateral para LH) e cintilografia com gálio ou PET scan (preferencialmente). A depender do tipo de linfoma e da região acometida, realizar exame do liquor, endoscopia digestiva alta e colonoscopia.
Exames gerais	Compreendem hemograma, eletrólitos, funções hepática e renal, exames sorológicos (HIV, hepatite B e C).

Estadiamento: sistema Cotswolds	
Estadios	Descrições
I	Envolvimento de apenas 1 região linfonodal ou estrutura linfoide, ou envolvimento de 1 sítio extranodal (IE)
II	Envolvimento de mais de 1 região linfonodal ou estrutura linfoide, ou envolvimento localizado de 1 sítio extranodal contíguo e 1 ou mais regiões linfonodais (IIE) do mesmo lado do diafragma
III	Envolvimento de regiões linfonodais acima e abaixo do diafragma
IV	Envolvimento de sítio extranodal não contíguo ao linfonodo acometido (exemplos: fígado e medula óssea)
A	Ausência de sintomas B
B	Presença de sintomas B (basta 1 sintoma B presente)
E	Envolvimento de sítio extranodal contíguo
S	Acometimento do baço
X	Doença <i>bulky</i> : massa mediastinal acima de 1/3 do diâmetro intratorácico máximo ou massa de diâmetro acima de 10cm

3. Linfoma de Hodgkin

A - Introdução e epidemiologia

Característica histopatológica	Presença da célula de Reed-Sternberg localizada em tecido celular inflamatório abundante
Baixa incidência na infância, curva de incidência bimodal	Pico em torno dos 20 anos e na 5ª ou na 6ª décadas
Fatores etiológicos mais importantes	Vírus Epstein-Barr (presente nas células da doença em 50% dos casos); fator genético e imunossupressão
Antecedente de mononucleose infeciosa	Risco 3 vezes maior para a doença

B - Classificação

Tipos		Generalidades
Predomínio Linfocitário Nodular (PLN)		Pico de incidência maior em adultos entre 30 e 50 anos, com predomínio no sexo masculino; bom prognóstico
LH clássico (95% dos LHS)	Esclerose nodular	Subtipo mais comum (70%), mulheres jovens, massa <i>bulky</i> mediastinal
	Celularidade mista	Comum entre crianças, idosos, HIV positivo e imunossuprimidos
	Rica em linfócitos	Comum entre idosos; bom prognóstico
	Depleção linfocitária	Comum entre idosos e HIV positivo

Características do LH associado ao HIV

- Comprometimento extralinfonodal mais frequente (pele, SNC, trato gastrintestinal);
- Celularidade mista e depleção linfocitária (principais subtipos histológicos);
- Coinfecção quase universal com vírus Epstein-Barr;
- Maior agressividade de doença, mesmo respondendo bem a quimioterapia;
- Maior frequência de sintomas B;
- Maior incidência após terapia antirretroviral (imunomodulação por linfócitos CD4+).

C - Manifestações clínicas

- Quadro clínico mais comum: adenomegalias indolores, geralmente descendentes (iniciando-se na região cervical), de forma contígua, associadas aos sinais e sintomas B (febre, emagrecimento >10% do peso, sudorese noturna);

- Pode apresentar massa mediastinal, manifestando sintomas respiratórios, síndrome da veia cava superior, tosse seca, dispneia, dor torácica, rouquidão, pneumonite obstrutiva;
- O acometimento é extranodal (fígado, SNC, pulmões) somente em casos avançados, não sendo comum na apresentação inicial;
- Febre de Pel-Ebstein é específica do LH (períodos de febre vespertina intercalados com períodos afebris), porém é rara;
- Prurido difuso, sem motivo aparente, pode preceder o diagnóstico de LH (sinal de alerta).

D - Alterações laboratoriais importantes

- Hemograma: anemia normocítica e normocrônica, leucocitose com neutrofilia e eosinofilia, linfopenia;
- Hipoalbuminemia;
- VHS e DHL aumentadas.

E - Evolução e prognóstico

Fatores de mau prognóstico	
Estadio precoce (I e II)*	
- Bulky mediastinal**;	
- VHS >50mm/h ou >30 se associado a sintoma B;	
- ≥4 sítios linfonodais acometidos;	
- Idade ≥50 anos;	
- Lesão extranodal;	
- Celularidade mista à histologia.	
Estadio avançado (III e IV)**	
- Idade >45 anos;	
- Estadio IV;	
- Leucócitos >15.000/mm ³ ;	
- Linfócitos <600/mm ³ ou 8% do total de leucócitos;	
- Sexo masculino;	
- Albumina <4g/dL;	
- Hb <10.5g/dL.	

* A presença de apenas 1 fator é indicativa de mau prognóstico.
 ** Massa bulky: grande massa (>7 a 10cm).
 *** A presença de 2 ou mais fatores é indicativa de mau prognóstico.

- Sobrevida (sem doença por 5 anos): 80 a 95% em estadio precoce e 50 a 70% em estadio avançado;

- É recomendada a realização de PET-TC para o estadiamento inicial do LH e ao final do tratamento.

F - Tratamento

- Quimioterapia e radioterapia combinada (estadios precoces);
- Quimioterapia sistêmica isolada em alguns casos (estadios avançados);
- Transplante de células-tronco hematopoéticas autogênico na doença recidivada ou refratária ao 1º esquema terapêutico;
- O único subtípo que pode receber radioterapia como tratamento exclusivo é o PLN em estadio precoce: I e II.

4. Linfoma não Hodgkin

A - Introdução e epidemiologia

- Proliferações clonais dos linfócitos T, dos linfócitos B ou de células reticulares, em diferentes estágios de maturação;
- É a 6ª principal causa de óbito por câncer;

- Há aumento anual de 3% na incidência;
- Os homens são mais acometidos do que as mulheres;
- A incidência aumenta com a idade;
- A patogênese é multifatorial: pesticidas, herbicidas, radiação ionizante, história familiar, imunossupressão, anormalidades cromossômicas, agentes infecciosos (vírus da hepatite C, Epstein-Barr, HTLV-1, HIV, HHV-8, *Helicobacter pylori*, *Borrelia* sp., *Chlamydophila psittaci*);
- O risco de linfoma em paciente HIV positivo é 60 vezes maior do que no indivíduo HIV negativo, e o curso da doença é bastante agressivo, com acometimento extranodal frequente, principalmente do SNC.

B - Manifestações clínicas

- O quadro clínico é muito variável e depende da região acometida;
- Sintomas B: febre, sudorese noturna, perda de peso >10% (1/3 dos pacientes);
- Adenomegalias: indolores e confluentes. A maior parte é abdominal, podendo afetar todas as cadeias;
- A hepatoesplenomegalia é comum;
- Ocorre envolvimento extranodal em 30 a 40% dos casos (SNC, compressão do canal medular, pele, pulmão, medula óssea); é mais frequente no trato gastrintestinal.

Complicações possíveis como manifestação inicial

- Síndromes compressivas: compressão medular, veia cava superior, obstrução ou intussuscepção intestinal;
- Tamponamento cardíaco;
- Hipercalcemia – particularmente no linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL);
- Meningite linfomatosa ou massa no SNC;
- Lise tumoral – principalmente no Burkitt e no linfoblástico;
- Anemia ou plaquetopenia autoimunes;
- Hiperviscosidade – no linfoma linfoplasmocítico.

C - Exames relevantes

Além do exame diagnóstico (biópsia e imuno-histoquímica) e de estadiamento, são importantes:

- Hemograma;
- Funções renal e hepática;
- Cálcio sérico, ácido úrico;
- DHL;
- Beta-2-microglobulina;
- Eletroforese de proteínas;
- Sorologias (HIV, HBV, HCV, HTLV-1);
- Imunofenotipagem de sangue periférico – quando há linfoma leucemizado.

D - Evolução e prognóstico

O prognóstico de linfoma depende da histologia e da presença ou não de fatores indicativos de mau prognóstico:

- Idade >60 anos;
- DHL elevada;
- Estadio III ou IV;
- *Performance status* ruim (ECOG ≥2);
- >1 sítio extranodal.

Quanto maior a associação dos fatores citados, pior o prognóstico.

E - Classificação

Linfomas indolentes	Representam 40% dos casos. Têm crescimento relativamente lento, entretanto possuem alta taxa de recidiva. Acometem principalmente idosos.
Linfomas agressivos e altamente agressivos	Podem levar rapidamente à óbito se não tratados, mas, em geral, obtêm melhor resposta à terapêutica e de forma mais duradoura em comparação aos linfomas indolentes.



Classificação segundo características clínicas e biológicas	
Linfomas indolentes (sobrevida - anos)	Linfoma linfocítico, linfoplasmocítico, folicular, MALT (tecido linfoide associado a mucosa), micose fungoide
Linfomas agressivos (sobrevida - meses)	Linfoma do manto, difuso de grandes células B, anaplásico, angiocêntrico T/NK (<i>Natural Killer</i>)
Linfomas altamente agressivos (sobrevida - semanas)	- Linfoma linfoblástico – 40% dos linfomas da criança; - Linfoma de Burkitt.

Atualmente, a classificação utilizada é da Organização Mundial da Saúde, que considera aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos (Tabela a seguir).

Neoplasias linfoides B	
I - Neoplasias de células B precursoras	
Linfoma/leucemia linfoblástica	
II - Neoplasias de células B periféricas	
<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia Linfoide Aguda (LLA), leucemia pró-linfocítica, linfoma linfocítico de células pequenas; - Linfoma linfoplasmocitoide, imunocitoma; - Linfoma de células do manto; - Linfoma folicular – graus: <ul style="list-style-type: none"> · I (células pequenas); · II (misto); · III (células grandes). - Linfoma da zona marginal: <ul style="list-style-type: none"> · Extranodal (tipo MALT); · Nodal. - Linfoma esplênico da zona marginal; - Tricoleucemia; - Plasmocitoma/mieloma múltiplo; - Linfoma difuso de grandes células B; - Linfoma de Burkitt. 	
Neoplasias de células T e NK	
I - Neoplasias de células T precursoras	
Linfoma/leucemia linfoblástica	
II - Neoplasias de células T periféricas	
<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia pró-linfocítica T; - Linfoma de células T/NK; - Micose fungoide e síndrome de Sézary; - Linfoma T periférico; - Linfoma angioimunoblastico; - Linfoma angiocêntrico; - Linfoma intestinal (associado ou não a enteropatia); - ATLL; - Linfoma de grandes células anaplásico. 	
Formas mais frequentes	
<ul style="list-style-type: none"> - LNH difuso de grandes células B; - Linfoma folicular; - LNH MALT de zona marginal extranodal. 	

F - Linfomas mais comuns

Formas comuns	
Linfoma folicular	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma indolente mais comum, de células B, frequente em idosos; - Linfadenopatia generalizada; - Acometimento extralinfonodal comum; - Acometimento da medula óssea comum (40% dos casos); - Possibilidade de evolução para formas rapidamente progressivas.

Formas comuns	
Linfoma difuso de grandes células B	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia linfoide mais comum (30%); - Acometimento extralinfonodal frequente – mais comum: trato gastrintestinal; - Envolvimento da medula óssea e leucemização: raros.
Linfoma Linfoblástico (LL)	<ul style="list-style-type: none"> - Juntamente com a LLA, o tipo mais comum de câncer da criança; - Linfoma de linfócitos B ou T; - Alto risco de infiltração no SNC; - LL B: comum acometimento extranodal; - LL T: comum aparecimento de massa mediastinal; - Envolvimento precoce de medula óssea e, quando >20% de blastos, é classificado como LLA.
Linfoma de Burkitt	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de pequenas células não clivadas; - 3 formas: <ul style="list-style-type: none"> · Endêmica: em associação ao vírus Epstein-Barr; · Esporádica: envolve comumente retroperitônio, ovários e intestino; · Em associação a imunodeficiência (HIV). - Acometimento extranodal muito frequente, principalmente intra-abdominal, SNC e medula óssea; - Linfoma de crescimento mais rápido (dobro do volume em 24 horas); - Taxa de cura com opções terapêuticas atuais que chega a 80%.
Linfoma MALT (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma associado a mucosa, geralmente do estômago, mas também possível em intestino, brônquios, pele e anexos oculares; - No estômago, associação a <i>Helicobacter pylori</i> em mais de 90% dos casos; - Entre 60 e 70%, cura com a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>; - Quando necessário tratamento adicional, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia com ótima resposta; - Prognóstico, na maior parte das vezes, muito bom.
Linfoma do manto	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de células B; - Envolvimento comum de medula óssea e trato gastrintestinal (principalmente anel de Waldeyer); - Linfoma de mau prognóstico.
Micose fungoide	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de células T cutâneo; - Placas, nódulos, eritrodermia; - Síndrome de Sézary: leucemização; - Indolente, com sobrevida média de 10 anos.
LNH e HIV	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência 23 a 353 vezes maior do que na população HIV negativo; - 2ª neoplasia mais comum nesses pacientes; - Risco de LNH correlacionado com intensidade e tempo de imunossupressão; - Tipos mais frequentes: difuso de grandes células B, de efusão primária, primário de SNC e de Burkitt; - Curso agressivo e envolvimento extranodal frequente; - Esquema de terapia antirretroviral altamente ativa associada a quimioterapia – fundamental.

G - Tratamento

A orientação terapêutica depende mais do tipo histológico do que do estadiamento clínico e baseia-se em esquemas de poliquimioterapia, associados ou não a anticorpos monoclonais (exemplo: rituximabe – anticorpo anti-CD20 para alguns linfomas B) e/ou radioterapia.

No caso de alguns linfomas indolentes, em estádio precoce e assintomático, opta-se por conduta expectante, sem tratamento quimioterápico, até que haja disfunção de órgão, citopenia(s), progressão de doença ou aparecimento de sintomas relacionados ao linfoma. Essa conduta é adotada porque os linfomas indolentes apresentam evolução lenta e são doenças incuráveis, devido à alta taxa de recidiva.

H - Linfomas e Pediatria

Os linfomas são o 3º tipo de câncer mais frequente em crianças, após as leucemias e os tumores cerebrais.

O LNH é mais frequente em meninos. Os subtipos histológicos mais comuns são o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de grandes células B. Outros tipos mais frequentes são o linfoma linfoblástico de células B e T precursoras e o linfoma de grandes células anaplásico de células T maduras.

110

Mieloma múltiplo

1. Introdução e epidemiologia

- O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna dos plasmócitos (linfócitos B maduros produtores de imunoglobulinas – anticorpos);
- Corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e a 10% das neoplasias hematológicas;
- A média de idade ao diagnóstico é de 65 anos, sendo apenas 10% dos pacientes com idade inferior a 50 anos.

2. Fisiopatologia

- O crescimento descontrolado dos plasmócitos, a inibição de sua apoptose, a produção de citocinas e a síntese aumentada de proteína M (monoclonal) têm como consequências clínicas: destruição óssea, anemia, aumento da viscosidade sanguínea, supressão da síntese das imunoglobulinas normais e insuficiência renal;

Achados clínicos	Mecanismos fisiopatogênicos
Alterações ósseas (dor óssea) e hipercalcemia	Expansão tumoral, ativação de osteoclasto e inibição de osteoblasto
Insuficiência renal	Hipercalcemia, acúmulo de cadeia leve, amiloidose, nefropatia pelo urato, lesão tubular por cadeia leve, toxicidade por anti-inflamatório não hormonal ou contraste
Anemia e fadiga	Infiltração da medula óssea, inibição da eritropoiese por citocinas, diminuição da eritropoetina
Infecção recorrente (pielonefrite, pneumonia)	Hipogamaglobulinemia, baixa contagem de CD4, diminuição de plasmócitos normais, alteração da função dos neutrófilos, monócitos, macrófagos e complemento
Sintomas neurológicos (radiculopatia)	Hiperviscosidade, hipercalcemia, compressão medular, depósito causado por amiloidose
Sangramento	Disfunção de plaquetas, interferência do excesso de imunoglobulinas nos fatores de coagulação

- Diferentes imunoglobulinas caracterizam padrões de doença variados. Por exemplo, MM IgA – associado ao envolvimento extraósseo – e MM IgD – associado à leucemia de células plasmáticas e às lesões renais mais severas.

Tipos de proteínas monoclonais (proteína M)	Frequência (%)
IgG	52
IgA	21
IgD	2
IgE	<0,01
Apenas cadeia leve kappa ou lambda	16
Apenas cadeia pesada (G ou A)	<1
2 ou mais paraproteínas	2
Ausência de paraproteínas	3
IgM	0,5

Observação: não confundir – a proteína monoclonal do MM é a proteína M, mas diversas imunoglobulinas (A, D, E, G, entre outras) podem estar associadas à doença.

3. Quadro clínico

Sintomas	Generalidades
Dor óssea	Os locais mais acometidos são a coluna vertebral, a pelve, os arcos costais e a calota craniana. Dor súbita e severa sugere fratura patológica ou colapso de corpo vertebral.
Astenia	Relaciona-se a hipercalcemia ou anemia, independente do valor de hemoglobina.
Infecção de repetição	- As principais manifestações clínicas são pneumonia e pielonefrite; - Os principais agentes são pneumococo, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> e herpes-zóster.

Sintomas	Generalidades
Relacionado a hipercalcemia	Astenia, sede, poliúria, náusea e confusão mental, desidratação; pode piorar a função renal (depósitos de sais de cálcio).
Relacionado a hiperviscosidade	Geralmente, apresenta pico monoclonal >5g/dL: sangramento de mucosas (epistaxe é frequente) e coagulopatia devido à ligação de proteínas M aos fatores de coagulação e plaquetas, desconforto respiratório, dor torácica, distúrbios visuais, hipoacusia, cefaleia, zumbido, sonolência, parestesias, confusão mental e isquemia tecidual (infarto, acidente vascular cerebral), coma.
Síndrome de compressão medular	Compõe-se de massas plasmocíticas e lesões ósseas (principalmente a compressão medular – considerada emergência médica). Dor intensa, fraqueza e parestesia de membros, disfunção ou incontinências urinária ou fecal.

- Perda ponderal ocorre em apenas 24% dos pacientes;
- Ocorre febre em menos de 1% dos casos, portanto, na vigência desta, são mandatórios investigação e tratamento de infecção;
- A deposição de paraproteína nos tecidos pode provocar amiloidose.

Atenção: em pacientes idosos, com quadro de anemia e dores ósseas, é sempre importante afastar o diagnóstico de MM.

4. Quadro laboratorial

Alterações laboratoriais possíveis	
Hemograma	Identificação de anemia (geralmente normocítica normocrômica); raramente leucopenia e/ou plaquetopenia; na presença de plasmócitos >2.000/mm ³ = leucemias de células plasmáticas
Sangue periférico	Investigação da presença de hemácias “em rouleaux” (empilhadas)
Função renal	Investigação de insuficiência renal (aumento de ureia e creatinina)
Eletrólitos	Identificação de hipercalcemia, pseudo-hiponatremia (na hiperviscosidade), hipoperuricemia
Eletroforese de proteínas séricas e urinárias	Quantificação da proteína M; pico monoclonal de gamaglobulina na eletroforese
Proteinúria de 24 horas	Quantificação de perda proteica urinária
Imunofixação de proteínas séricas e urinárias (ou imunoeletroforese)	Identificação da proteína M (quando na urina, proteína de Bence Jones)
Dosagem de imunoglobulinas	Evidência de redução das imunoglobulinas normais
Marcadores de atividade tumoral	Beta-2-microglobulina, DHL
Atividade inflamatória	VHS, proteína C reativa
Mielograma	>10% de plasmócitos maduros e/ou imaturos (plasmoblastos)
Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica	Aumento de plasmócitos clonais (CD138 kappa ou lambda positivos)
Imunofenotipagem da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - CD138: marcador específico de plasmócitos; - Importante para comprovar a monoclonalidade do plasmócito: relação kappa-lambda >1:1 ou <1:2.
Citogenética	<ul style="list-style-type: none"> - Detecção de anormalidades cromossômicas de importante valor prognóstico; - A alteração citogenética mais comumente encontrada é a translocação envolvendo o cromossomo 14; outras alterações que podem ser encontradas são mutações no cromossomo 1, deleções 13q e 17p.
Relação kappa-lambda de cadeias leves livres	Valor normal: 0,26 a 1,65. Relação alterada ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes com MM
Radiologia do esqueleto ou ressonância nuclear magnética	Evidência de lesões osteolíticas

5. Critérios diagnósticos para MM e MM *smoldering*

Definição de MM

- Plasmócitos clonais $\geq 10\%$ na medula óssea ou evidência de infiltração tecidual de plasmócitos (plasmocitoma) em associação a 1 ou mais dos seguintes eventos definidores de MM:
 - Lesões de órgãos-alvo (acrônimo CRAB):
 - * Calcemia elevada ($>11\text{mg/dL}$);
 - * Insuficiência renal (creatinina $>2\text{mg/dL}$);
 - * Anemia (hemoglobina $<10\text{g/dL}$);
 - * Lesão óssea (*bone lesion* – 1 ou mais lesões líticas à radiografia, tomografia ou PET-CT).
- 1 ou mais biomarcadores de malignidade:
 - Presença de $\geq 60\%$ de plasmócitos clonais na medula óssea (de preferência à biópsia de medula óssea). A clonalidade deve ser estabelecida pela restrição de cadeia leve kappa ou lambda à citometria de fluxo, por imuno-histoquímica ou imunofluorescência;
 - Relação cadeia leve livre acometida–não acometida ≥ 100 ;
 - >1 lesão focal à ressonância nuclear magnética.

Definição de MM *smoldering*

- Presença de ambos os critérios a seguir:
 - Evidência de proteína monoclonal no sangue $\geq 3\text{g/dL}$ ou proteína monoclonal urinária $\geq 500\text{mg}$ em 24 horas e/ou plasmócitos clonais à medula óssea entre 10 e 60%;
 - Ausência de eventos definidores de MM (CRAB ou biomarcadores de malignidade) ou amiloidose.

6. Estadiamento e prognóstico

O sistema de estadiamento mais comumente utilizado no MM é o sistema Durie-Salmon. Embora ainda bastante utilizado, seu valor tornou-se limitado em função de novos métodos diagnósticos. Mais recentemente, foi desenvolvido outro sistema de estadiamento, denominado Sistema Internacional de Estadiamento para o Mieloma Múltiplo (ISS). Este sistema leva em consideração os valores de albumina e da microglobulina beta-2 no sangue. Outros fatores importantes são a função renal, o número de plaquetas e a idade do paciente.

Estadiamento de Durie e Salmon

Estadiamentos	Critérios
I (A ou B) – massa celular baixa	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os itens a seguir: <ul style="list-style-type: none"> · Hb $>10\text{g/dL}$; · Cálcio sérico normal ou $<12\text{mg/dL}$; · Radiografia: estrutura óssea normal (escala zero) ou plasmocitoma ósseo solitário; · Baixa taxa de produção de componente M com valor de IgG $<5\text{g/dL}$ e de IgA $<3\text{g/dL}$; · Proteína de Bence Jones $>12\text{g/24h}$.
II (A ou B) – massa celular intermediária	Não atende aos critérios de estadio I nem de estadio III.
III (A ou B) – massa celular elevada	<ul style="list-style-type: none"> - 1 ou mais dos seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"> · Hb $<8,5\text{g/dL}$; · Cálcio sérico $>12\text{mg/dL}$; · Lesões ósseas líticas; · Alta taxa de produção de componente M com valor de IgG $>7\text{g/dL}$ ou de IgA $>5\text{g/dL}$; · Proteína de Bence Jones $>12\text{g/24h}$.

Subclassificação A Função renal relativamente normal (valor de creatinina sérica $<2\text{mg/dL}$)

Subclassificação B Função renal anormal (valor de creatinina sérica $>2\text{mg/dL}$)

International Staging System (ISS)

Estadiamentos	Critérios	Sobrevida (meses)
I	<ul style="list-style-type: none"> - Beta-2-microglobulina sérica $<3,5\text{mg/dL}$; - Albumina sérica $\geq 3,5\text{g/dL}$. 	62
II	Nem I nem III	44
III	Beta-2-microglobulina sérica $>5,5$	29

Revised International Staging System (R-ISS)		
Estadiamentos	Critérios	Sobrevida livre de progressão (meses)
I	- Beta-2-microglobulina sérica <3,5mg/dL; - Albumina sérica ≥3,5g/dL; - DHL normal; - Ausência de del(17p), t(4;14) ou t(14;16) por FISH.	66
II	Nem I nem III	42
III	- Beta-2-microglobulina sérica ≥5,5; - DHL acima do valor de referência; - Presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16) por FISH.	29

Outros fatores de importância prognóstica no MM:

- Índice de replicação plasmocitária ≥3%;
- Quantidade de plasmócito circulante;
- DHL e VHS aumentadas;
- *Performance status*.

7. Variantes de importância clínica de doença dos plasmócitos

	MM	Mieloma smoldering	MGUS*	Mieloma não secretor
Proteína monoclonal	Presente no sangue ou na urina**	Proteína monoclonal sérica ≥3g/dL ou urinária >500mg em 24 horas	Proteína monoclonal sérica <3g/dL	Ausente
Plasmócitos na medula óssea	≥10% ou presença de plasmocitoma	≥10%	<10%	≥10%
Lesão de órgão-alvo***	Presente	Ausente	Ausente; ausência também de evidência de outra doença linfoproliferativa	Presente

* Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

** Apesar de a grande maioria dos pacientes com MM apresentar proteína monoclonal no sangue ou na urina, aproximadamente 40% dos pacientes com MM sintomático apresentam proteína monoclonal <3g/dL e aproximadamente 3% destes apresentam MM não secretor (proteína monoclonal não detectável).

*** Hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesão óssea lítica.

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) pode evoluir para doença sintomática de proliferação plasmocitária (MM, amiloidose primária) ou de linfoproliferação (linfoma não Hodgkin, leucemia linfóide crônica, macroglobulinemia de Waldenström). Pode permanecer estável ou sofrer mínimas alterações nos níveis de proteína monoclonal por muitos anos.

- Plasmocitoma solitário: é o acúmulo de células do mieloma de forma localizada, com ausência de plasmocitose medular e de lesão de órgão-alvo (CRAB). Apenas 30% dos casos apresentam proteína M no sangue ou urina. Existem 2 tipos:
 - Plasmocitoma solitário ósseo: lesão lítica única;
 - Plasmocitoma extramedular: forma massas tumorais nos tecidos moles (mais comumente, tecido submucoso, nasofaringe e seio paranasal). Quando na medula espinal, pode ocasionar compressão e deslocamento de nervos.
- Macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico): proliferação neoplásica desordenada de pequenos linfócitos que maturam até plasmócitos, com produção excessiva de IgM. Quadro clínico de hiperviscosidade, crioglobulinemia, coagulopatia, polineuropatia e deposição tecidual de amiloide. Pode apresentar linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia e não apresenta lesão lítica nem hipercalcemia;
- Amiloidose primária: plasmocitose <10% e proteína monoclonal <3g/dL, com alteração associada ao depósito de cadeia leve em cada tecido acometido (trato digestivo e sistemas neurológico, renal ou cardíaco).



8. Tratamento

A - Tratamento da doença de base

Pacientes com MGUS e mieloma assintomático (*smoldering*) não devem ser tratados, mas atentamente observados.

Critérios de elegibilidade para tratamento	
- Destrução óssea (lesões líticas e/ou osteoporose);	
- Insuficiência renal creatinina >2mg/dL;	
- Anemia Hb <10g/dL ou queda de 2g/dL do valor basal;	
- Hipercalcemia cálcio sérico >11,5mg/dL;	
- Dano neural ou outro significativo a tecido ou órgão, causado pelo mieloma ou pela proteína deste – plasmocitoma.	
Tratamento	
Quimioterapia (considerar idade, performance status e comorbidades)	<ul style="list-style-type: none"> - Opção contendo altas doses de corticoide, inibidor de proteassoma bortezomibe e talidomida (ou lenalidomida) ou ciclofosfamida; - Considerar esquemas contendo melfalana, bortezomibe talidomida (ou lenalidomida) ou ciclofosfamida aos não candidatos ao transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo (acima de 70 anos).
Transplante de células-tronco autólogo	Para <70 anos, <i>performance status</i> <2, sem comorbidades significativas, após ter alcançado boa resposta a quimioterapia
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Para plasmocitoma solitário; - Analgesia; - Compressão medular.
Cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> - Compressão medular; - Fraturas.
Bisfosfonato	Para pacientes com doença óssea ou para prevenção da mesma para todos os pacientes

B - Tratamento das complicações

Complicações	Tratamentos
Hiperviscosidade	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmaférese para redução da paraproteinemia (reposição do volume com albumina); - Cuidado com a transfusão de hemácias nessa situação, pois pode piorar os sintomas de hiperviscosidade – preferir fazê-lo durante ou após plasmaférese.
Hipercalemia	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratação intensa com solução salina (200 a 300mL/h) associada a corticoide (dexametasona ou prednisona); - Bisfosfonatos: pamidronato ou ácido zoledrônico – inibem a reabsorção óssea e diminuem a hipercalemia (seus efeitos só são observados em 48 horas).
Infecções	<ul style="list-style-type: none"> - Antibioticoterapia de amplo espectro; - Em caso de infecções bacterianas de repetição, pode-se utilizar imunoglobulina; - Realizar antibioticoterapia oral profilática nos 3 primeiros meses de tratamento.
Insuficiência renal	Medidas gerais de suporte devem ser instaladas, e os casos para os quais há indicação devem ser manejados com hemodiálise.
Anemia	Deve ser tratada com eritropoetina recombinante 150UI/kg, 3x/semanal ou 40.000UI 1x/semanal quando Hb <9g/dL; pacientes com Hb entre 9,3 e 11g/dL devem ser tratados de forma individualizada. Considerar transfusão de concentrado de hemácias em anemias mais graves e sintomáticas.
Compressão medular	Cirurgia descompressiva de urgência, radioterapia e/ou corticoterapia são os tratamentos indicados.

111

Hemoterapia

1. Indicações de transfusões

A indicação da transfusão deve basear-se, principalmente, em critérios clínicos, evitando, sempre que possível, adotar limites exclusivamente laboratoriais (exemplo: nível de hemoglobina abaixo de 10g/dL).

A - Concentrado de hemácias

a) Rendimento

- **Adultos:** 1 unidade de concentrado de hemácias eleva os níveis de hemoglobina em 1 a 1,5g/dL, e os de hematocrito, em 3 a 4%;
- **Crianças:** dose de 10 a 15mL/kg.

b) Indicações

Não existe valor ideal de hemoglobina para indicação transfusional. A indicação depende dos sintomas de anemia (fadiga fácil, taquicardia, tontura postural, dispneia aos esforços, cefaleia, dor torácica). Jovens, em geral, apresentam sintomas com hemoglobina inferior a 7g/dL (hematócrito = 21%), ao passo que idosos com doença cardiovascular ficam sintomáticos com níveis em torno de 8g/dL.

Anemias carenciais necessitam de transfusão apenas em casos excepcionais, visto que é possível recuperar a massa eritrocitária com reposição vitamínica e os pacientes apresentam maior tolerância a baixos valores de hemoglobina, principalmente nos casos crônicos em que o organismo lança mão de mecanismos compensatórios.

Em situações de perda sanguínea aguda, como em politrauma, acidentes por armas ou cirurgias, a indicação transfusional depende estritamente dos sintomas de instabilidade hemodinâmica, como hipovolemia e hipofluxo (taquicardia, hipotensão, confusão mental e diminuição da diurese) que não respondem a volume com soluções cristaloides.

As transfusões para manutenção do nível de hemoglobina acima de 8g/dL e/ou do hematócrito de 24% são aceitáveis nas seguintes situações:

- Portadores de coronariopatia instável;
- Crianças e adolescentes portadores de talassemia *major*, em que está indicado esquema de hipertransfusão com quelação de ferro associada, para que não haja comprometimento do crescimento e desenvolvimento (Hb-alvo entre 9 e 10g/dL);
- Portadores de anemia falciforme com complicações cerebrovasculares agudas (Hb-alvo = 10g/dL).

B - Plaquetas

a) Rendimento

Uma unidade de concentrado de plaquetas randômicas usualmente aumenta a contagem plaquetária de um adulto de 70kg em $5 \times 10^9/L$ (5.000/mL). Pessoas com febre, esplenomegalia, sangramento e uso de determinados medicamentos apresentam menor rendimento plaquetário.

A dose utilizada é de 1 unidade a cada 10kg de peso, esperando aumento plaquetário em torno de 30.000 a 50.000/ mm^3 . Nessa modalidade de transfusão, cada plaqueta randômica provém de um doador de sangue, havendo possibilidades de exposição antigênica e formação de aloanticorpos, em associação ao maior risco de reação transfusional.

Podem-se, ainda, obter plaquetas por aférese, em que, por meio da máquina de aférese, centrifuga-se o sangue do paciente, separando as plaquetas em concentração elevada, formando a bolsa de aférese plaquetária. A vantagem desse hemocomponente é o alto rendimento plaquetário por meio de única doação, associado à menor exposição do receptor a抗ígenos de outros doadores e menor chance de reação transfusional. A dose de plaquetas por aférese é de 1 unidade, tendo em vista que esta equivale de 6 a 8 plaquetas randômicas.

b) Indicação

Uso profilático de plaquetas	
Situações	Contagem plaquetária ($/\text{mm}^3$)
Deficiência de produção (aplasia, pós-quimioterapia ou radioterapia)	<10.000
Paciente com febre, outra coagulopatia ou medicamentos que levem a plaquetopenia	<20.000
Recém-nascido de termo com instabilidade ou com fator de risco para sangramento ou recém-nascido prematuro	<50.000
Recém-nascido de termo clinicamente estável	<20.000
Pré-cirúrgico ou procedimento invasivo	<50.000
Cirurgias do sistema nervoso central e oftalmológica	<100.000
Plaquetopenia congênita ou adquirida pré-cirúrgica ou procedimento invasivo	Independente da contagem plaquetária

Uso terapêutico de plaquetas

- Contagem plaquetária <50.000/mm³ a pacientes com sangramento ativo;
- Contagem plaquetária <100.000/mm³ a recém-nascidos doentes e com sangramento ativo;
- Púrpura trombocitopênica imune associada a sangramento com risco de morte;
- Suspeita ou presença de defeitos qualitativos plaquetários na existência de sangramento ativo.

- Uso não indicado:

- A transfusão de plaquetas é contraindicada profilaticamente na púrpura trombocitopênica imune, na púrpura trombocitopênica trombótica, na síndrome hemolítico-urêmica, na síndrome HELLP e na trombocitopenia associada a heparina. Em todas essas situações, deve ser utilizada apenas se há sangramento com risco de vida. Também não é utilizada profilaticamente na coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou em cirurgias de bypass cardiopulmonar (na ausência de sangramento ativo).

C - Plasma fresco congelado

a) Posologia

A dose terapêutica de plasma a ser administrada nas coagulopatias é de 10 a 20mL/kg, levando-se em conta o quadro clínico e a doença de base. A frequência da administração depende da vida média de cada fator a ser reposto.

O Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) devem ser realizados antes e depois da transfusão.

b) Indicações

O Plasma Fresco Congelado (PFC) é administrado para corrigir sangramentos decorrentes de anormalidades nos fatores de coagulação, quando a terapia específica não está disponível.

Critérios aceitáveis para indicação

- Sangramento ativo ou necessidade de procedimentos invasivos a pacientes com deficiência de fatores de coagulação, documentados por TP ou TTPA prolongado (desde que não haja o fator deficiente liofilizado);
- Protocolos de suporte transfusional em transfusão maciça;
- Reversão em caráter de emergência (sangramento ativo, pré-operatório ou procedimento invasivo) do efeito de anti-coagulantes orais;
- Plasmaférese para púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica;
- Em alguns casos de deficiência de antitrombina, na vigência de fenômenos trombóticos com necessidade de heparinização.

c) Contraindicações

O PFC não deve ser utilizado meramente como expansor de volume, pois as soluções cristaloides são produtos mais seguros para a expansão volumétrica. Não deve ser usado também para reverter coagulopatia provocada por dicumarínicos, quando não há sangramento ativo ou programação cirúrgica de emergência, independente do INR (razão normatizada internacional); também não deve ser usado como fonte proteica.

D - Crioprecipitado

a) Posologia

Uma unidade de crioprecipitado para cada 10kg de peso.

b) Indicações

- CIVD com nível de fibrinogênio <100mg/dL e sangramento ativo (coagulopatias de consumo);
- Hipofibrinogenemia (<100mg/dL) ou disfibrinogenemia congênita nos sangramentos ativos ou nos procedimentos invasivos/cirúrgicos;
- Reposição terapêutica da deficiência do fator XIII, em situações clinicamente significativas;
- Apenas em raras situações, nas quais não há disponibilidade de fatores liofilizados, o crioprecipitado pode ser utilizado como forma de reposição de fator VIII ou do fator de von Willebrand.

c) Contraindicações

O crioprecipitado não deve ser usado no tratamento de pacientes com deficiências de outros fatores que não fator VIII, fibrinogênio, fator de von Willebrand ou fator XIII.

E - Hemoderivados

a) Concentrados de fator VIII e fator IX

Podem ser provenientes do plasma ou por tecnologia recombinante de linhagem de células de hamster, estabilizados com albumina humana. Estes últimos, por serem altamente purificados e sem risco de transmissão de doenças, são o tratamento de escolha para hemofilia A (fator VIII) e hemofilia B (fator IX). A meia-vida do fator VIII é de 12 horas, e a do fator IX, 24 horas. O grande risco desses hemoderivados, após exposição crônica, é a formação de autoanticorpos (inibidores), bem mais comuns contra o fator VIII do que contra o fator IX.

b) Concentrado de complexo protrombínico

O concentrado de complexo protrombínico contém fatores II, VII, IX e X, além de proteínas C e S. Faz parte do arsenal terapêutico para pacientes com inibidor de fator VIII; porém, pela quantidade de fatores de coagulação, tem o importante risco de induzir trombose, especialmente em pacientes em pós-operatório, imobilizados ou com disfunção hepatocelular. Existe, ainda, o complexo protrombínico ativado, que deve ser utilizado para os mesmos fins.

c) Concentrado de fator VIIa recombinante

Licenciado para tratar pacientes com hemofilia A ou B com inibidor, pacientes com inibidor adquirido de fator VIII, deficiência de fator VII e tromboastenia de Glanzmann com anticorpos anti-Gp IIb-IIIa e refratários à transfusão de plaquetas.

2. Manipulação de hemocomponentes

Indicação de procedimentos especiais		
Procedimentos	Métodos	Indicações
Irradiação	Exposição ao césio-137 e à irradiação gama na dose de 25Gy (inviabiliza linfócitos, prevenindo a reação de enxerto contra hospedeiro transfusional)	<ul style="list-style-type: none"> - Receptores de unidades doadas por parentes de 1º grau; - Submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas ou de células de cordão umbilical; - Recém-nascidos prematuros e/ou de peso <1.200g; - Transfusão intrauterina; - Pacientes em quimioterapia e/ou em uso de imunossupressão; - Receptor de concentrado de plaquetas HLA compatíveis.
Lavagem	Centrifugação com 1 a 3L de solução fisiológica para a retirada de proteínas plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> - História de reação alérgica grave ou não respondida à pré-medicação com anti-histamínicos; - Deficiência de IgA com história prévia de reação anafilática em transfusões anteriores.
Hemácia pobre em leucócito	Redução de 70 a 80% dos leucócitos por meio do filtro de microagregados ou lavagem	Prevenção de reação febril não hemolítica
Hemácia/plaqueta leucodepletada	Redução de 99% dos leucócitos por meio de filtros de leucócitos (filtros de 3ª geração)	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenção de reação febril não hemolítica; - Prevenção de aloimunização leucocitária e refratariedade plaquetária em politransfundidos; - Prevenção de transmissão de doenças que utilizam o leucócito como vetor (exemplo: citomegalovírus – CMV – em pacientes com sorologia anti-CMV negativa – principalmente prematuros e transplantados); - Transfusão intrauterina; - Pacientes imunodeprimidos (leucemia mieloide aguda, anemia aplásica, transplante de células-tronco hematopóeticas); - Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas hereditárias.

Observação: componentes acelulares (plasma e crioprecipitado) não necessitam ser irradiados; quanto a pacientes oncológicos, transplantados de órgãos sólidos, medicados com análogos de purina (fludarabina) e com imunodeficiência celular congênita, a irradiação não é mandatória pela legislação brasileira, mas é recomendada pela literatura internacional; por sua vez, pacientes HIV positivo não necessitam receber componente irradiado.



3. Procedimentos especiais

A - Sangria terapêutica

Consiste em extrações de sangue com fins terapêuticos, visando à redução da massa eritrocitária ou da sobrecarga de ferro.

- Indicações:

- Pacientes não anêmicos com sobrecarga de ferro e hemossiderose/hemocromatose;
- Pacientes com poliglobulia (eritrociteose secundária) sintomática;
- Pacientes com policitemia vera com Ht >55% (Ht-alvo de 45% em homens e 42% em mulheres).

B - Exsanguineotransfusão

A doença hemolítica do recém-nascido é uma patologia em que ocorre hemólise do feto ou neonato por anticorpos maternos. A causa mais comum é a incompatibilidade Rh ou ABO, podendo acontecer o mesmo com outros grupos sanguíneos. É útil nos casos sem resposta a fototerapia ou nos quais já existam sinais da encefalopatia pela hiperbilirrubinemia.

É feita por cateterismo da veia umbilical, por onde é realizada troca de 2 volemias, com reposição de sangue total reconstituído (hemácias compatíveis com a mãe e PFC compatível com o bebê), preferencialmente colhido há menos de 5 dias. Com esse procedimento, retiram-se de 25 a 45% do valor da bilirrubina e trocam-se cerca de 85% dos eritrócitos do bebê. As hemácias devem ser irradiadas, lavadas e leucodepletadas. Complicações relacionadas ao procedimento são infecção, enterocolite necrosante, trombose de veia umbilical, arritmia, coagulopatia dilucional, plaquetopenia, hipocalcemia e hipercalemia, sobrecarga volêmica, hipovolemia e embolia gássica.

C - Transfusão maciça

É definida como transfusão de 1 volemia ou mais, em um intervalo de 24 horas. Ocorre em situações de trauma (principalmente de bacia, sistema nervoso central, pescoço e ferimentos múltiplos), grandes cirurgias (transplante hepático e aneurisma de aorta), complicações obstétricas e hemorragia digestiva alta. Deve-se preferir a transfusão ABO compatível, visto que a tipagem sanguínea leva de 10 a 15 minutos para ser feita. Em urgência extrema, os primeiros 2 a 4 concentrados de hemácias podem ser do tipo 0, até que se obtenha a tipagem do paciente.

O grupo Rh negativo deve ser reservado a mulheres em idade fértil e crianças. Mulheres na menopausa e homens podem receber tipo O+, em razão da dificuldade em obter sangue do tipo O-.

D - Complicações da transfusão maciça

a) Coagulopatia dilucional

A ressuscitação inicial com 5 concentrados de hemácias já é suficiente para desencadear a coagulopatia dilucional, que consiste na diminuição de fatores de coagulação em virtude da perda e diluição secundária à transfusão de hemácias sem concomitante transfusão de plaquetas e/ou PFC, aumentando a suscetibilidade ao sangramento. Para evitar o seu aparecimento, o coagulograma deve ser monitorizado frequentemente. A plaquetopenia ocorre geralmente após a troca de 2 volemias, devendo-se monitorizar e transfundir sempre que o número de plaquetas for inferior a 75.000/mm³.

Indivíduos com politrauma grave devem ser conduzidos de forma diferente. Isso se deve ao fato de que esses pacientes já chegam ao centro de atendimento hospitalar com coagulopatia grave, em consequência de hipotermia, lesão tecidual extensa, lesão muscular, consumo de fatores de coagulação e fibrinogênio. Desta forma, recomenda-se, já no início da ressuscitação volêmica, a transfusão de concentrado de hemácias, PFC e plaquetas, à proporção de 1:1:1.

b) Coagulação intravascular disseminada

Complicação que acontece em razão do excesso de exposição do fator tecidual, a depender do local (principalmente sistema nervoso central), da extensão da lesão e da estase sanguínea (duração do choque). A CIVD resulta em trombose microvascular, levando a falência de múltiplos órgãos e sangramento difuso (em razão da hiperfibrinólise e do consumo dos fatores de coagulação). Após sua instalação, a mortalidade é de 70%.

- **Diagnóstico:** alargamento excessivo de TP e TTPA, a diminuição excessiva da contagem plaquetária e o consumo de fibrinogênio;
- **Tratamento:** tratamento da doença de base em associação ao tratamento complementar de transfusão de crioprecipitado, plaquetas e PFC, em caso de sangramento.

c) Hipotermia

Em virtude da perda sanguínea e do choque, há diminuição importante da temperatura corpórea que, associada à infusão de grande quantidade de cristaloïdes e hemocomponentes, pode gerar hipotermia grave, com arritmia e óbito. A hipotermia também diminui a atividade de fatores de coagulação e da função plaquetária, contribuindo para a coagulopatia. Deve-se manter o paciente aquecido com manta térmica e infundir solução cristaloïde, solução coloide e hemácias aquecidas a 40°C em aquecedores especiais para esse fim.

d) Toxicidade do citrato

Os hemocomponentes contêm o citrato como solução anticoagulante, um quelante do cálcio, impedindo a coagulação do sangue após sua coleta e durante sua conservação. A infusão de grande volume de hemocomponente, principalmente em pacientes com dificuldade de metabolizar o citrato (hepatopatia aguda ou crônica, hipotermia e hipotensão severa e prolongada), pode resultar em quadro de intoxicação pelo excesso de citrato, com hipocalcemia e alcalose metabólica. Desta forma, em pacientes com insuficiência hepática ou renal (quando não há eliminação adequada do excesso de bicarbonato), pode ocorrer alcalose metabólica, com hipocalemia, que se manifesta com arritmia e vasodilatação com piora do sangramento e da hipotensão. Para corrigir essas complicações, deve ser feita a reposição com cloreto ou gluconato de cálcio, para manter níveis acima de 1,13mmol/L, e com cloreto de potássio nos casos de hipocalolemia.

e) Hipercalemia e acidose

A acidose/hipercalemia, nas situações de perda sanguínea maciça, decorre de má perfusão periférica. A transfusão de hemocomponentes com mais de 14 a 21 dias de estocagem tem maior quantidade de K⁺ consequente à lise celular, porém pode ser realizada sem gerar impacto clínico negativo, uma vez que o excesso de K⁺ é perdido pela urina, entra nas células e é diluído com a reposição de cristaloïdes. Deve-se ter cuidado apenas nos casos de exsanguineotransfusão em recém-nascidos ou transfusão maciça na presença de insuficiência renal grave, quando se devem utilizar hemácias com menos de 5 dias de estocagem ou hemácias lavadas, para retirar o excesso de K⁺.

Para o sucesso terapêutico nas transfusões maciças, são fundamentais o restabelecimento rápido da perfusão periférica, a prevenção da coagulopatia e a resolução rápida da causa do sangramento.

4. Reações transfusionais

A - Imediatas

Ocorrem dentro das primeiras 24 horas após a transfusão, mas, em geral, durante o procedimento ou nas primeiras 4 horas.

Reação hemolítica aguda	
Definição	Aloanticorpos no soro do receptor que reagem contra os抗ígenos das hemácias do doador, provocando hemólise
Incompatibilidade ABO	Quadro mais grave, em 1 a cada 12.000 transfusões, por erros logísticos (troca de bolsas ou de amostras – como os anticorpos anti-A e anti-B são IgM e têm alto potencial de ativação do sistema complemento, o resultado é intensa hemólise intravascular que se inicia logo após a transfusão)
Sinais e sintomas	Febre (elevação da temperatura em pelo menos 1°C em relação à temperatura pré-transfusão), calafrio, mal-estar, ansiedade, taquidispneia, dor lombar, taquicardia, flush facial, hemoglobinúria, choque, oligúria e insuficiência renal aguda (necrose tubular aguda por hemoglobinúria + ação de citocinas) e sinais de CIVD (sangramento microvascular e falência de múltiplos órgãos), com letalidade em torno de 40%; sintomas geralmente no início da transfusão
Conduta	Suspensão imediata da transfusão, hidratação vigorosa para manter o débito urinário >100mL/h para reduzir lesão renal, terapia de suporte respiratório e hemodinâmico
Prevenção	Pronta identificação após coleta de amostra para tipagem sanguínea do receptor, dupla checagem de bolsa e identificação do receptor

Reação febril não hemolítica	
Definição	- É a mais frequente das complicações pós-transfusionais, ocorrendo de 1 a cada 30 ou 100 transfusões (0,3 a 1%), ainda mais comum após a transfusão de plaquetas. São 2 os mecanismos principais: · Aloimunização contra antígenos HLA de leucócitos (presentes no concentrado de hemácias ou plaquetas); · Formação de citocinas pelos leucócitos da bolsa infundida (pirogênio endógeno e a IL-1).
Sinais e sintomas	São comuns calafrios, evoluindo com hipertermia (elevação da temperatura em 1°C da pré-transfusão) e mal-estar. Acontece ao final ou até 4 horas após a transfusão.
Conduta	Embora a evolução seja benigna, recomenda-se a suspensão imediata da transfusão para averiguar a possibilidade de reação hemolítica aguda ou contaminação bacteriana. Antipiréticos devem ser prescritos para a febre, e meperidina 25 a 50mg, para os tremores.
Prevenção	Recomenda-se pré-medicação com antipiréticos (paracetamol ou dipirona) ou transfusão de hemácias leucodepletadas (filtradas).
Contaminação bacteriana	
Definição	Trata-se de complicação potencialmente grave que pode ocorrer em razão da contaminação do sangue doado no momento da coleta, da manipulação ou da estocagem. Agente pode ser a <i>Yersinia enterocolitica</i> . Concentrado de plaquetas tem chance de contaminação maior (armazenado em temperatura ambiente).
Sinais e sintomas	Compreendem febre (elevação da temperatura em pelo menos 1°C em relação à temperatura pré-transfusão), calafrios, hipotensão e choque.
Conduta	Interrompe-se imediatamente a transfusão; a coleta da amostra do receptor e a bolsa para hemocultura; introduz-se antibiótico e suporte clínico.
Prevenção	Realizam-se assepsia adequada na coleta, esterilidade na manipulação e cuidados na estocagem.
Injúria pulmonar relacionada a transfusão (TRALI)	
Definição	Complicação grave, presente em 1 a cada 5.000 transfusões. A patogênese envolve a presença de leucoaglutininas do plasma do doador que reagem contra os leucócitos do receptor, induzindo-os a agregação e adesão no endotélio alveolar, liberando citocinas e aumentando a permeabilidade vascular.
Sinais e Sintomas	Envolvem febre, calafrios, taquidispneia, hipoxia, cianose, hipotensão arterial, edema pulmonar e aparecimento de infiltrados difusos ao raio x de tórax. O quadro pode agravar-se e transformar-se em síndrome da angústia respiratória aguda, com hipoxemia grave e óbito (o diagnóstico diferencial com sobrecarga volêmica é feito pela pressão capilar pulmonar normal).
Conduta	Suportes ventilatório e hemodinâmico, muitas vezes com necessidade de ventilação mecânica. Evita-se o uso de diurético, pois o paciente é hipovolêmico e geralmente hipotensão, e adota-se suporte intensivo adequado.
Prevenção	Não há consenso sobre a melhor forma de prevenção da TRALI. Sugerem-se utilizar componentes plasmáticos apenas provenientes de indivíduos do sexo masculino, pois as mulheres são expostas a diferentes抗ígenos HLA durante a gestação, com maior chance de formação de anticorpos anti-leucócitos.
Reação alérgica	
Definição	Trata-se de alergia aos componentes (proteínas) do plasma. Apresenta incidência relativamente alta, comparável à da reação febril não hemolítica. Os pacientes com quadros alérgicos mais graves são aqueles que apresentam deficiência hereditária de IgA (1 a cada 900 brasileiros).
Sinais e sintomas	Há manifestação alérgica de intensidade variável, desde prurido, urticária, angioedema e broncoespasmo leve até choque anafilático (raro, com incidência de 1 a cada 150.000 transfusões).
Conduta	Interrompe-se a transfusão e administram-se anti-histamínicos; em caso de choque anafilático, associa-se adrenalina. Caso os sintomas sejam leves e controlados com tratamento medicamentoso, pode-se dar continuidade à transfusão.
Sobrecarga volêmica	
Definição	Trata-se de hipervolemia que ocorre quando o paciente é incapaz de compensar a expansão do volume sanguíneo infundido (pacientes com insuficiências cardíaca e renal).
Sinais e sintomas	Compreendem cefaleia, dispneia, hipoxemia, taquicardia, edema pulmonar e hipertensão arterial sistólica.
Conduta	Realizam-se interrupção da transfusão, elevação do decúbito, suporte ventilatório e diuréticos.
Prevenção	Infunde-se concentrado de hemácias lentamente na velocidade de 2 a 4mL/kg/h (não exceder 4 horas).

Hipotensão

Definição	Após a transfusão de plaquetas e hemácias, ocorre a geração de bradicinina pela ativação das vias das cininas secundária ao contato do plasma com superfícies artificiais (filtro de leucócitos).
Sinais e sintomas	Compreendem hipotensão, dor abdominal e eritema facial.
Conduta	Cessa-se a transfusão, infundem-se cristaloides e adota-se a posição de Trendelenburg.
Prevenção	Evita-se o filtro de leucócitos <i>bedside</i> , dando-se preferência à filtragem pré-estocagem.

B - Tardias

Reações	Mecanismos	Quadros clínicos	Tratamentos	Prevenção
Reação hemolítica tardia	Hemólise extravascular por antígeno incompatível, em indivíduo previamente sensibilizado; antígenos mais comuns: Rh D, outros antígenos Rh, Kell, Duffy	Anemia hemolítica que ocorre entre 3 e 30 dias após a transfusão, de leve a moderada intensidade, com febre, icterícia, reticulocitose e Coombs direto positivo	Monitorização do hematocrito; nova transfusão, se necessário	Transfusão de hemácias fe-notipadas (negativas para o antígeno em questão)
Doença enxerto contra hospedeiro transfusional	"Enxertia" do linfócito do doador em receptor com imunodeficiência celular ou com HLA semelhante (parente de 1º ou 2º grau), resultando em agressão tecidual pelo linfócito enxertado	A depender do tecido lesado: rash cutâneo (pele), diarreia, aumento da bilirrubina direta (trato gastrintestinal), aplasia (medula óssea)	Imunossupressão (mortalidade de 90%)	Irradiação de hemocomponentes celulares (hemácias e plaquetas)
Doenças infec-ciosas*	Utilização de sangue contaminado com hepatites B e C, HIV, HTLV, sífilis, doença de Chagas, malária, doença de Creutzfeldt-Jakob, citomegalovirose, parvovírus B19	A depender do agente transmitido	Da doença ad-quirida	Triagens clínica e soro-lógica, uso racional do sangue, transfusão de hemocomponente filtrado para prevenir infecções que utilizam o leucócito como vetor (CMV)
Púrpura pós-transfusional	Reação do anticorpo do receptor contra antígeno plaquetário do doador, possivelmente em decorrência da transfusão de qualquer hemocomponente (princípio-palmente hemácia)	Plaquetopenia importante de 5 a 10 dias após a transfusão, com ou sem manifestação de sangramento e duração autolimitada de 1 a 3 semanas	Se plaquetopenia severa ou sangramento ativo, administração de imunoglobulina	Uso de hemácias lavadas e plaquetas HPA-1 negativas (antígeno plaquetário mais comumente envolvido)
Aloimunização	Produção de aloanticorpos contra antígenos presentes na membrana das hemácias e/ou leucócitos e/ou plaquetas, principalmente antígenos HLA	Refratariedade plaquetária e hemólise tardia	Transfusão de hemocomponentes compatíveis	Uso de hemácia/plaqueta leucodepletada
Hemossiderose	Acúmulo de ferro nos tecidos, decorrente de múltiplas transfusões (1mL de hemácia contém 1mg de ferro)	A depender da quantidade de ferro acumulado e do órgão acometido: escurecimento da pele e insuficiências hepática, cardíaca e pancreática	Quelação de ferro em pacientes cronicamente transfundidos	Uso racional do sangue

* A triagem sorológica nas bolsas de sangue coletadas é feita para HIV, HCV, HBV (anti-HBc e AgHBs), sífilis (teste treponêmico e não treponêmico), HTLV e Chagas. A pesquisa de malária é feita apenas nas regiões endêmicas. Devido ao presente surto de infecções pelo zika e pela ausência de testes laboratoriais que possam identificar tal infecção, doadores com história de sintomas compatíveis com infecção causada por esse vírus nos últimos 30 dias não são considerados aptos para doação de sangue por um período mínimo de 30 dias.

112

Transplante de células-tronco hematopoéticas

1. Introdução

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas, após tratamento com quimioterapia ou radioterapia em altas doses, com o objetivo de restaurar a função medular nos pacientes com medula óssea danificada.

A identificação e a compreensão do sistema humano de histocompatibilidade contribuíram de forma decisiva para o sucesso dos transplantes, pois dele depende o grau de compatibilidade imunológica entre o doador e o paciente.

2. Modalidades

Transplante alógênico	O paciente recebe a medula de outra pessoa, que pode ser algum familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado).
Transplante singêntico	O doador é um irmão gêmeo idêntico.
Transplante autogênico (ou autólogo)	São utilizadas as células do próprio paciente, coletadas previamente à quimioterapia.

3. Fontes de células

Fontes	Coletas	Comlicações
Medula óssea	Múltiplas punções em crista ilíaca, sob anestesia geral ou raquianestesia	Inerentes a anestesia, dor no local da punção, depleção de ferro nos doadores
Sangue periférico	Acesso venoso calibroso ou cateter de dupla via, pela máquina de aférese, após mobilização das células-tronco da medula para o sangue periférico com fator de crescimento (GCSF) associado ou não a quimioterapia	Relacionada à passagem do cateter GCSF pode provocar dor óssea, cefaleia e febre.
Cordão umbilical	Logo após o nascimento	Contaminação

4. Indicações

A - Para TCTH alógênico e singêntico

Doenças não neoplásicas	- Anemia aplástica grave;
	- Anemia de Fanconi;
	- Imunodeficiências primárias (Chédiak-Higashi, Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada severa);
	- Osteopetrose;
	- Doenças de acúmulo (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia, metacromática infantil);
	- Talassemia major;
	- Anemia falciforme com manifestações graves e com doador aparentado disponível.
Doenças neoplásicas	- LMC refratária;
	- LMC fase acelerada;
	- LMC crise blástica;
	- LMA em 1 ^a remissão com fatores de mau prognóstico ou em 2 ^a remissão;
	- LLA em 1 ^a remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subsequentes;
	- Síndromes mielodisplásicas;
	- Mielofibrose.

B - Indicações e particularidades do transplante autólogo

- A finalidade é possibilitar a administração de quimioterapia em altas doses, em doenças que apresentam sensibilidade ao aumento da dose dos quimioterápicos;
- A complexidade e as complicações do transplante autólogo são menores quando comparadas às do transplante alógênico.

Indicações
- Linfoma de Hodgkin em 2ª remissão;
- Linfoma não Hodgkin agressivo em 2ª remissão;
- Mieloma múltiplo;
- Neuroblastoma avançado (IV) de alto risco;
- Tumor de células germinativas em 2ª remissão;
- LMA em 2ª remissão, desde que sem doador para TCTH alógênico.

5. Complicações pós-transplante de medula óssea

Aplasia da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - Após a infusão da medula, o paciente fica em aplasia por um período aproximado de 10 (TCTH autólogo) ou 14 dias (TCTH alógênico). Nesse período, é maior o risco de infecções, anemia e sangramentos, sendo necessários os suportes transfusionais e de antibióticos; - Considera-se que a medula tenha "pegado" quando as contagens de neutrófilos se mantêm acima de 500 células/mm³ por 3 dias consecutivos, o que ocorre em média entre os dias +15 e +19 após um transplante de medula óssea alógênico.
DECH (Doença Enxerto Contra Hóspedeiro)	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os pacientes que receberam células progenitoras hematopoéticas alógénicas estão sujeitos a desenvolver DECH; - A DECH aguda é mediada por células imunocompetentes do doador, particularmente os linfócitos T, que afetam principalmente a pele, o fígado e o trato gastrintestinal do receptor; - Pacientes com doadores relacionados têm risco de cerca de 20% de desenvolver DECH, enquanto aqueles com doadores não relacionados têm risco de até 80%; - A DECH crônica é uma doença alo e autoimune que envolve pele, fígado, olhos e mucosa oral; porém, também podem estar envolvidos trato gastrintestinal, pulmão e sistema neuromuscular.
Complicações infeciosas	<ul style="list-style-type: none"> - As infecções bacterianas são as mais frequentes; - Fungos: o uso de fluconazol profilático durante o período de neutropenia diminui o número de infecções por <i>Candida albicans</i>. Menos frequentes, as infecções por <i>Aspergillus</i> acometem pulmões e seios paranasais citomegalovírus. É comum, sendo comumente secundária à reativação de vírus latente no organismo; - O vírus sincicial respiratório pode causar pneumonite intersticial grave e, muitas vezes, fatal. Outros vírus, como o parainfluenza e o <i>Influenza</i>, também podem causar complicações pulmonares nos transplantados; - O adenovírus é associado a diarreias e a cistite hemorrágica tardia; - A reativação dos vírus do herpes-simples e do herpes-zôster é prevenida com a administração de aciclovir; - Pacientes em tratamento para DECH crônica têm maior risco de infecções por agentes bacterianos encapsulados.
Complicações gastrintestinais e hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> - Vômitos são frequentes durante e após a quimioterapia de condicionamento; - Vômitos tardios podem estar associados a DECH ou infecção por citomegalovírus; - Mucosite é frequente; - Diarreia é frequente no período pós-transplante de medula óssea. Pode ser pela mucosite, por DECH aguda e por infecções por enteropatogênicos; - A complicação hepática mais grave é a síndrome de obstrução sinusoidal. É uma obliteração das vênulas hepáticas com congestão centrolobular que se manifesta nos primeiros 20 a 30 dias pós-transplante de medula óssea com ganho de peso, ascite, hepatomegalia, icterícia e dor no quadrante superior direito.
Complicações cardiopulmonares	<ul style="list-style-type: none"> - Pulmão: pneumonia bacterianas, fúngicas e virais, bronquiolite e DECH; - Fibrose pulmonar pode ocorrer tardiamente, devido a radioterapia ou drogas; - Cardiotoxicidade pela ciclofosfamida ou antraciclinas como quimioterápicos; - A radioterapia na região torácica pode induzir ou potencializar efeitos cardiotóxicos.



Complicações geniturinárias	- Cistite hemorrágica: importante efeito adverso da ciclofosfamida; recomendam-se hidratação adequada e associação para diminuir tal toxicidade; - Insuficiência renal aguda: associada a radioterapia e drogas utilizadas durante o transplante de medula óssea, como a ciclosporina, a quimioterapia de condicionamento e os antibióticos.
Disfunção imunológica	- Após o transplante de medula óssea, o nível das imunoglobulinas e dos linfócitos T e B fica abaixo do normal; - Imunoterapia adotiva: parte da imunidade do doador pode ser transferida para o receptor. Exemplo: pacientes anti-HBsAg negativos podem tornar-se positivos se receberam medula de doador previamente imunizado contra hepatite B; - A recuperação imunológica é progressiva, mas pode ser atrasada com a ocorrência de DECH crônica; - É recomendável vacinar os pacientes 1 ano após o transplante.
Rejeição do enxerto	- A rejeição aguda do enxerto é pouco frequente; - Ocorre mais frequentemente na anemia aplástica.
Recidiva pós-transplante	- Indica presença de doença resistente; - Tratamento: suspensão das drogas imunossupressoras (efeito enxerto contra leucemia/linfoma), infusão de linfócitos do doador para estimular um efeito enxerto contra leucemia/linfoma (êxito em LMC e em LMA), 2º transplante ou cuidado paliativo.
Neoplasias secundárias	- O tratamento tem potencial carcinogênico; - Pode haver, também, doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr; - Há probabilidade de 6% de 2º neoplasia em um período de 15 anos após o transplante de medula óssea.

Observação: em transplante, coloca-se a sigla D+ quando se quer indicar número de dias pós-transplante, considerando que o dia zero seja o dia da infusão da célula-tronco; assim, D+20 significa 20 dias de pós-transplante.



REUMATOLOGIA



113

Osteoartrite

1. Introdução e epidemiologia

A osteoartrite (OA) é uma doença causada por insuficiência da cartilagem articular, levando ao comprometimento global da articulação (osso subcondral, ligamentos, cápsula articular, membrana sinovial) e estruturas periarticulares devido a um desequilíbrio entre degradação e reparação tecidual. É a doença articular mais comum na população, com prevalência estimada, em países em desenvolvimento, entre 3,1 a 11,8% da população. Inicia-se entre a 4^a e a 5^a décadas de vida. A distribuição da OA assemelha-se entre os sexos até os 40 anos de idade. A partir de então, o sexo feminino tende a manifestar mais OA de mãos, quadris e joelhos. A incidência aumenta com a idade e é uma importante causa de incapacidade entre os idosos. Tem caráter crônico, evolução lenta e é importante causa de morbidade. Afeta articulações periféricas e axiais, sem comprometimento sistêmico.

2. Etiopatogenia

A OA é o resultado da interação de fatores genéticos, metabólicos, hormonais, bioquímicos e mecânicos, afetando simultaneamente a cartilagem hialina e o osso subcondral.

A - Fatores de risco

Hormoniais	Maior frequência em mulheres com mais de 50 anos
Genéticos	Influência genética em torno de 60%, particularmente para OA de mãos, joelhos e quadris. Relacionados com características clínicas, anormalidades do colágeno, alterações do metabolismo ósseo e da cartilagem
Excesso de peso	Maior risco de OA de joelhos e mãos
Ocupação e atividades esportivas	Envolvimento de sobrecarga sobre a articulação e danos repetitivos ao longo do tempo: causas comuns de OA secundária
Deformidades e injúria prévia	Joelho varo e joelho valgo para OA de joelhos, displasia do acetábulo para OA de quadris; trauma, lesões de ligamentos e meniscos como causas comuns de OA secundária de joelho
Idade crescente	Prevalência de 80% de OA acima dos 55 anos
Outros	Fraqueza da musculatura do quadríceps, defeitos de propriocepção, condições metabólicas como diabetes, acromegalia, doença por cristais etc.

Osteoporose e tabagismo reduzem risco de AO.

B - Tipos

- Quanto à etiologia

Primária	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática: - Localizada; - Generalizada (3 ou mais sítios de acometimento); - Mais frequente.
Secundária	Relacionada a processos traumáticos e/ou inflamatórios aos quais sobreveio a OA (exemplos: OA pós-trauma, artrite infecciosa, doença reumatoide, necrose asséptica, pós-cirurgia de meniscos ou ligamentos de joelhos etc.). Localização variável a depender de onde houve o processo inicial.

C - Patologia

As alterações patológicas, em ordem de gravidade, são:

- **Sinovite crônica:** na maioria das vezes, branda;
- **Alterações na cartilagem:** irregularidades articulares (fibrilação) que evolui para erosão articular (eburnação);
- **Alterações do osso subcondral:** esclerose óssea (fibrose), cistos subcondrais (necrose) e osteófitos (neoformação óssea).



3. Achados clínicos e radiológicos

A - Clínicos

- Dor articular, mecânica: dor desencadeada pela atividade com melhora ao repouso; a dor é o principal sintoma;
- Rigidez de curta duração (<30 minutos);
- Deformidade e limitação de movimento em fases avançadas;
- Crepitação articular;
- Articulação de volume aumentado, firme;
- Articulações mais acometidas: apofisárias da coluna vertebral, interfalangianas distais, joelhos e quadril;
- Sensação de insegurança/instabilidade articular.

A OA tipicamente poupa as metacarpofalangianas e não poupa as interfalangianas distais (IFDs). Este padrão é o oposto ao da artrite reumatoide, que poupa as IFDs e acomete as metacarpofalangianas.

Membros superiores	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulos de Bouchard: interfalangianas proximais (IFPs) das mãos - Nódulos de Heberden: IFDs das mãos; - Rizarrose: articulação trapézio-metacarpo na base do polegar; - Articulação acromioclavicular.
Membros inferiores	<ul style="list-style-type: none"> - Coxartrose (quadrís); - Gonartrose (joelhos); - Primeiras metatarsofalangianas (hálux valgo); - Subtalar.
OA axial	Acometimento das articulações interapofisárias (principalmente cervical e lombar)
OA generalizada	3 ou mais sítios acometidos (considera-se IFDs e IFPs grupos distintos)



Figura 1 - Nódulos de Bouchard (interfalangianas proximais) e Heberden (interfalangianas distais)

B - Achados radiológicos

Principais achados
- Redução assimétrica do espaço articular;
- Esclerose do osso subcondral;
- Presença de osteófitos (proliferação óssea nas margens articulares);
- Cistos subcondrais;
- Colapso do osso subcondral.

- Erosões não são típicas da doença, mas alguns pacientes podem desenvolvê-las, principalmente em IFPs e IFDs de mãos (OA erosiva);
- Dissociação clínico-radiológica: a presença de alterações radiológicas nem sempre se correlaciona com os sintomas (80% das pessoas a partir de 40 anos apresentam características radiológicas, mas só 30% delas apresentam dor). Sendo assim, apenas alterações radiológicas na ausência de quadro clínico não configuram diagnóstico de OA.

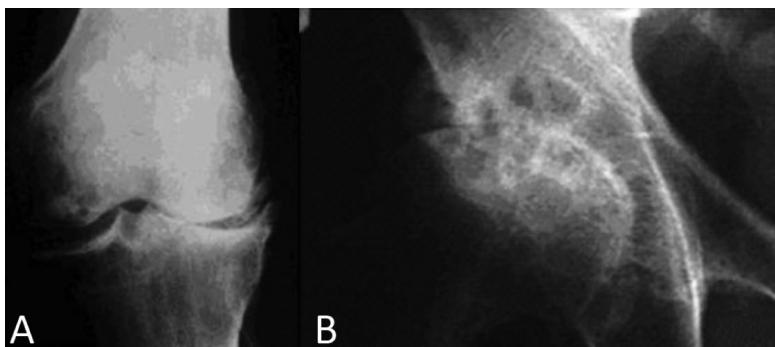


Figura 2 - Alterações radiológicas na osteoartrite – (A) osteoartrite de joelho (gonartrose): redução assimétrica do espaço articular, pior no compartimento medial, esclerose subcondral e osteófitos; e (B) osteoartrite avançada de coxofemoral: anquilose, esclerose e cistos subcondrais

C - Achados laboratoriais

- Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR): normais ou discretamente elevadas;
- FAN e fator reumatoide negativos (lembre que estes podem ser achados laboratoriais positivos sem correlação clínica, o que constitui um fator de confusão diagnóstica);
- Líquido sinovial não inflamatório (<2.000 células/ mm^3), com viscosidade normal. Quando ocorre derrame articular, pode haver líquido sinovial levemente inflamatório, com pequenos aumentos na celularidade e discreta diminuição da viscosidade.

4. Diagnóstico

Pistas diagnósticas	
Considerar OA	
- Curso crônico e insidioso;	
- Articulações tipicamente envolvidas com suas deformidades clássicas;	
- Idade do paciente (>50 anos);	
- Dor mecânica e protocinética;	
- Rrigidez matinal curta (<30 minutos);	
- Comprometimento assimétrico dentro da articulação (ao raio x);	
- Provas de atividade inflamatória normais.	
Considerar outros diagnósticos	
- Curso agudo;	
- Articulações não classicamente acometidas;	
- Idade precoce (<30 anos);	
- Artrite franca ou em surtos;	
- Dor inflamatória com rigidez matinal prolongada (>30 minutos);	
- Comprometimento simétrico dentro de cada articulação;	
- Alteração nas provas de atividade inflamatória.	

5. Tratamento

O tratamento tem como objetivos a redução dos sintomas e a prevenção de incapacidade.

Não farmacológico

Conscientização do paciente	Caráter crônico e irreversível, curso benigno e necessidade de tratamento contínuo
Orientação dietética	Redução de peso em pacientes com OA de joelhos (redução de 4kg reduz significativamente a dor)
Fisioterapia individualizada	Fortalecimento muscular para recuperação da atrofia muscular e alívio da dor
Terapia ocupacional	<ul style="list-style-type: none"> - Órteses na correção de desvios do alinhamento articular; - Medidas de proteção articular e recuperação funcional.

Farmacológico	
Principal objetivo: alívio da dor	
Analgésicos sistêmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol (1ª escolha nos casos leves e moderados): máximo de 3g/d – não utilizar em pacientes com histórico de hepatopatias; dipirona; - Opióide na dor moderada e na grave, sem resposta a paracetamol e anti-inflamatórios.
Anti-inflamatórios não hormonais	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro inflamatório mais exuberante e nas crises de agudização; - Evitar dose máxima e uso crônico; preferir uso de demanda; - Associar inibidores da bomba de prótons caso não seja COX-2 seletivo; - Não utilizar em pacientes com gastropatias e nefropatias prévias.
Diacereína (50 a 150mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> - Inibe a IL-1; - Artrose de mãos e quadris; - Efeito colateral: amolecimento das fezes.
Extratos não saponificáveis de soja e abacate	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos sugerem efeito benéfico na artrose de quadris e joelhos; - Inibem a IL-1.
Antimaláricos	<ul style="list-style-type: none"> - OA erosiva; - Dose usual: hidroxicloroquina, 400mg/d, ou difosfato de cloroquina, 250mg/d; - Fazer exame de fundo de olho e campo visual a cada 6 meses: maculopatia pigmentar reversível e depósito cutâneo acinzentado como efeito adverso.
Sulfatos de glicosamina e condroitina	<ul style="list-style-type: none"> - Boa resposta analgésica; os benefícios na redução da progressão radiológica da OA são incertos; - Dose usual: glicosamina 1.500mg/d e condroitina 1.200mg/d.
Agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflamatórios não hormonais tópicos em forma de gel; - Capsaicina, agente que inibe a substância P.
Infiltrações intra-articulares	<ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroides: inflamação exuberante, derrames e agudizações; - Ácido hialurônico ou viscosuplementação: aumenta a viscosidade do líquido sinovial e inibe a liberação de ácido araquidônico e IL-1. Há estímulo à síntese cartilaginosa. Pode promover alívio sintomático por períodos superiores a 6 meses, porém sem efeito comprovado na modificação do curso da doença.

Observação: o uso de agentes potencialmente modificadores da osteoartrose, como os antimáláricos, glicosamina, condroitina, diacereína ou insaponificáveis de soja e abacate, tem efeito, sobretudo, sintomático, sendo ainda objeto de debate o seu efeito modificador do curso da doença.

Cirúrgico	
Indicação	Dor contínua, noturna, prejuízo da vida diária, falha do tratamento conservador e desejo do paciente
Procedimentos	Osteotomias, debridamentos artroscópicos, artroplastias e artrodeses

As próteses articulares são a medida terapêutica com maior impacto na história natural da OA, reservadas para pacientes com OA grave que tenham deformidade articular ou dor intratável.

114

Artrite reumatoide

1. Introdução e epidemiologia

- Doença inflamatória autoimune crônica e progressiva de causa indefinida que envolve, principalmente, as articulações sinoviais;
- Sinovite persistente de articulações periféricas, simétrica nos membros inferiores e superiores;
- Principal marca: sinovite que leva a dano da cartilagem e erosões ósseas, com perda funcional e deformidades ósseas;
- Prevalência: aproximadamente 0,5 a 1% da população, com distribuição mundial em todas as raças e predomínio em mulheres (3 vezes mais do que em homens);

- Início entre os 40 e 60 anos de idade;
- No idoso, a doença tende a ser mais agressiva;
- Provoca aumento da mortalidade (predispõe a aterosclerose) devido a estado inflamatório crônico e grande morbidade, podendo levar a danos articulares irreversíveis.

2. Etiopatogenia

- Causa desconhecida;
- Fatores infeciosos podem ser o gatilho em indivíduos geneticamente predispostos;
- Predisposição genética: HLA-DRB1, HLA-DR4 (70% dos casos/algumas famílias tem maior risco), epitopo compartilhado;
- Tabagismo: forte fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento da doença;
- Inflamação articular: hiperplasia das células sinoviais, dano microvascular e infiltrado perivascular de células mononucleadas (linfócitos T e B, plasmócitos e macrófagos);
- Espessamento sinovial (*pannus*, composto também por fibroblastos, pequenos vasos sanguíneos e número variável de células mononucleares), com quantidade elevada de enzimas líticas, inclusive collagenases e proteases (dano tecidual e surgimento de erosões ósseas).

3. Manifestações articulares

Início insidioso e sintomas constitucionais inespecíficos, como fadiga, anorexia, fraqueza generalizada, perda de peso, febre baixa e sintomas musculoesqueléticos inicialmente vagos são comuns e refletem um alto grau de inflamação.

Sintomas articulares típicos (2/3 dos pacientes)

- Poliarticular (>4 articulações) em grandes e pequenas articulações dos membros inferiores e superiores, principalmente mãos, punhos, joelhos e pés, de forma simétrica e progressiva;
- Poliartralgia inflamatória, pior após repouso, com melhora ao movimento; rigidez matinal prolongada (mais de 1 hora);
- Sinovite ou inflamação sinovial (artrite): edema e espessamento articular, calor e limitação dos movimentos.

Erosões ósseas, subluxações e deformidades articulares com a evolução da doença

- Nas mãos: dedo "em pescoço de cisne" (hiperextensão da interfalangiana proximal – IFP – e flexão da interfalangiana distal – IFD), dedo "em bota de ferro" (flexão de IFP e hiperextensão de IFD), dedo "em Z" (acometimento da 1ª metacarpofalangiana – MTCF); "dorso de camelo" (atrofia da musculatura interósea); desvio ulnar das articulações MTCFs e desvio radial dos punhos; alargamento de punhos. As IFDs são poupadass: ponto clássico da doença;
- Nos pés: eversão de tornozelo, subluxação plantar da cabeça do metatarso, alargamento do antepé, hálux valgo, desvio lateral e subluxação dorsal dos dedos do pé;
- Cisto de Baker: abaulamento da porção posterior do joelho devido ao acúmulo de líquido sinovial;
- Subluxação atlantoaxial: dor occipital associada a déficit neurológico nos quatro membros (risco de tetraplegia);
- Cricoartenoides: dor cervical anterior associada a rouquidão.

4. Manifestações extra-articulares

O aparecimento das manifestações extra-articulares está intimamente relacionado aos níveis de Fator Reumatoide (FR). Quadros graves e sistêmicos de AR, na imensa maioria das vezes, cursam com títulos elevadíssimos de FR ou com anticorpos anti-CCP.

Nódulos reumatóides

- Ocorrem em 30% das pessoas com AR, quase exclusivamente em pacientes com FR positivo;
- São geralmente encontrados em superfícies extensoras;
- Locais comuns: bursa do olécrano, ulna proximal, tendão de aquiles e occipício;
- Podem ser viscerais: coração, pulmões, pleura, olhos e meninges;
- O metotrexato pode aumentar ou acelerar o desenvolvimento de nódulos reumatóides.

Vasculite reumatoide

- Está associada a AR grave e altos títulos de FR;
- Pode ser de pequenos vasos, tipo leucocitoclástica ou de vasos de médio calibre;
- Formas mais agressivas: polineuropatia, mononeurite múltipla, úlceras cutâneas, necrose dérmica, gangrena digital e infarto visceral;
- Formas mais frequentes: pequenas manchas acastanhadas ungueais e periungueais, nas polpas digitais das mãos, ou grandes úlceras isquêmicas, principalmente nos membros inferiores.

Vias áreias superiores

- Artrite de cricoaritenoide ou nódulos reumatoídes na laringe; via aérea difícil;
- Quadro: dor para deglutição, disfonia e, raramente, obstrução.

Pleuropulmonares

- Mais frequente em homens. Podem ocorrer:
 - Pleurite: derrame pleural comumente muito pequeno e assintomático;
 - Fibrose pulmonar: em geral, alterações discretas e assintomáticas. Pode haver difusão pulmonar diminuída, dispneia e alteração tomográfica: "em vidro fosco" (agudo) e faveolamento (crônico);
 - Nódulos pulmonares: isolados ou em grupos. Podem cavar, infectar, calcificar ou produzir pneumotórax ou fístula broncopulmonar;
 - Síndrome de Kaplan: AR + pneumoconiose (carvão, asbestos e sílica):
 - * Múltiplos nódulos basais periféricos em associação a leve obstrução do fluxo aéreo;
 - * Complicação: fibrose progressiva.
- Derrame pleural da AR:
 - É exsudativo, com aumento de LDH e proteínas;
 - A contagem de leucócitos costuma ser inferior a 5.000;
 - FR costuma estar presente;
 - O complemento geralmente está baixo;
 - Os níveis de glicose costumam estar muito reduzidos.

Cardiológicas

- Pericardite: pode acometer mais de 50% dos pacientes, de maneira assintomática. Manifestação clínica é rara. Está frequentemente associada a derrame pleural; raramente ocorrem tamponamento cardíaco e pericardite constritiva;
- Nódulos reumatoídes: podem acometer o miocárdio, o sistema de condução (com bloqueios) e as valvas cardíacas. Pode haver aortite que envolve diferentes segmentos da aorta, com insuficiência aórtica, dilatação e rotura de aneurisma;
- Aterosclerose: responsável por grande morbimortalidade na AR, exigindo controle estrito dos fatores de risco a ela associados (hipertensão, dislipidemia etc.).

Renais

- Doença glomerular é extremamente rara na AR; amiloidose é mais comum;
- Proteinúria é secundária ao uso de medicamentos ou por amiloidose.

Neurológicas

- Poupa o sistema nervoso central;
- Vasculite pode causar mononeurite múltipla;
- Compressão de nervos periféricos (como síndrome do túnel do carpo) por sinovite ou deformidade;
- Instabilidade da coluna cervical (subluxação atlantoaxial): compressão de raízes ou de medula.

Oculares

- Acometimento ocular é comum;
- A manifestação mais comum é ceratoconjuntivite seca (síndrome de Sjögren secundária), em 15% dos pacientes;
- Catarata subcapsular posterior pode ocorrer pelo uso crônico de corticosteroides.



Hematológicas

- A manifestação mais comum é anemia de doença crônica (normocítica, normocrômica);
- Síndrome de Felty é rara, caracterizada pela tríade: AR, esplenomegalia e neutropenia; em pacientes com AR de longa duração, deformante, com altos títulos de FR;
- Hepatomegalia, plaquetopenia, linfadenomegalia e calafrios comumente associados.

5. Achados laboratoriais

- Não existe marcador diagnóstico específico para AR. Nenhum exame laboratorial é patognomônico de AR;
- FR:
 - Ocorre em mais de 85% dos pacientes com a doença estabelecida;
 - Não é específico para AR: 5% em pessoas saudáveis, aumentando a frequência com a idade (até 15% em idosos). Ocorre em outras doenças crônicas, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren (maiores títulos encontrados), hepatopatia crônica, sarcoidose, fibrose pulmonar intersticial, mononucleose infecciosa, hepatite B, tuberculose, hanseíase, sífilis, endocardite bacteriana subaguda, leishmaniose visceral, esquistossomose, malária e crioglobulinemia;
 - Significado prognóstico: títulos elevados associam-se a doença articular mais grave e a manifestações extra-articulares, podendo indicar necessidade de tratamento mais agressivo.
- Anticorpos contra proteínas citrulinadas:
 - O principal é o anticorpo anti-peptídio cíclico citrulinado (anti-CCP), com sensibilidade de 70 a 75% e especificidade de 95%;
 - Classe de anticorpos com maior especificidade para o diagnóstico de AR do que o FR;
 - Também têm valor prognóstico, no sentido de prever possível evolução para doença mais agressiva;
 - Indicação: esclarecer quadros sugestivos de AR inicial, ainda sem erosão ou doença claramente estabelecida, especialmente com FR negativo.

- Anemia normocrômico-normocítica: frequente na doença ativa;
- Proteínas de fase aguda: velocidade de hemossedimentação (VHS) e Proteína C Reativa (PCR) aumentadas em quase todos os pacientes com AR ativa;
- Líquido sinovial (presença de artrite inflamatória): turvo, com viscosidade reduzida, proteínas aumentadas e redução da glicose em relação à glicemia sérica, contagem de leucócitos acima de 2.000 células/mL (5.000 a 50.000), predomínio de polimorfonucleares.

6. Achados radiológicos

Precoces

- Edema de partes moles;
- Desmineralização ou osteopenia justa-articular;
- Cistos subcondrais em articulações classicamente envolvidas na AR.

Tardios (desenvolvem-se depois de meses de atividade contínua)

- Perda de cartilagem articular (redução simétrica do espaço articular);
- Artrose secundária e esclerose subcondral;
- Erosões ósseas;
- Subluxações.

A sensibilidade da ultrassonografia musculoesquelética e da ressonância magnética na detecção de dano estrutural é superior à sensibilidade da radiografia convencional.

A ressonância magnética é o método mais sensível para detectar as alterações da AR em sua fase inicial. Permite avaliar alterações estruturais de partes moles, ossos e cartilagens, além de erosões antes das radiografias convencionais.

7. Diagnóstico

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares. Nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial com outras poliartrites: osteoartrite, infecções virais (hepatites, mono-like), espondiloartrites, collagenoses, artrites cristalinas, doenças endócrinas e neoplásicas, dentre outros.

Os critérios classificatórios da AR do *American College of Rheumatology* (ACR), de 1987, estão descritos na Tabela a seguir.

Critérios de classificação para AR (ACR, 1987)

- 4 de 7 critérios definem o diagnóstico, mas pacientes no início da doença podem não fechar o mínimo de critérios;	
- Sensibilidade de 91 a 94% e especificidade de 89%.	
Rigidez matinal	Há rigidez articular com duração mínima de 1 hora por pelo menos 6 semanas.
Artrite de 3 ou mais articulações	Ao menos 3 regiões articulares acometidas simultaneamente, observadas por um médico, com edema, espessamento ou derrame articular e não apenas crescimento ósseo. As 14 possíveis regiões articulares esquerdas ou direitas envolvidas são: IFPs, MTCFs, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangianas, por pelo menos 6 semanas.
Artrite nas mãos	Notam-se artrite de punho, de MTCF ou de IFP, por pelo menos 6 semanas.
Artrite simétrica	Há o envolvimento simultâneo das mesmas articulações em ambos os lados do corpo por, pelo menos, 6 semanas.
Nódulos reumatoïdes	Notam-se nódulos subcutâneos em proeminências ósseas, face extensora muscular ou regiões periarticulares, observadas por um médico.
FR	Observam-se títulos alterados de FR.
Alterações radio-lógicas	Observam-se alterações típicas em radiografia em incidência PA das mãos e dos punhos, que incluem rarefação e erosão óssea localizadas na área articular acometida ou em regiões adjacentes.

Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de longa duração, sendo considerados pouco sensíveis para a identificação de indivíduos com AR inicial. Por isso, tornou-se necessário o estabelecimento de novos critérios de classificação para a AR (ACR/EULAR, 2010), enfocando de maneira especial a fase inicial da doença e, com isso, detectando os que necessitariam de início precoce da terapia.

Critérios de classificação (ACR/EULAR, 2010)

População-alvo (quem deve ser testado?): aqueles com pelo menos 1 articulação com sinovite aguda (edema ou dor à avaliação) que não seja mais bem explicada por outra doença. Pontuação ≥ 6 é necessária para a classificação definitiva de paciente com AR.

Envolvimento articular*	
1 grande articulação	0
2 a 10 grandes articulações. Grande articulação: ombro, cotovelo, quadril, joelho e tornozelo	1
1 a 3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações). Pequena articulação: MTCFs, IFPs, punhos, metatarsofalangianas (2 ^a a 5 ^a), interfalangianas do polegar	2
4 a 10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação)	5
Sorologia (é necessário ao menos o resultado de 1 teste para a classificação)	
FR negativo e anti-CCP negativo	0
FR positivo em título baixo ou anti-CCP positivo em título baixo (≤ 3 vezes o limite superior de normalidade)	2
FR positivo em título alto ou anti-CCP positivo em título alto (> 3 vezes o limite superior de normalidade)	3
Provas de fase aguda (é necessário ao menos o resultado de 1 teste para a classificação)	
PCR e VHS normais	0
PCR ou VHS anormais	1
Duração dos sintomas	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

* O domínio acometimento articular refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo IFDs do pé ou da mão, 1^a metatarsofalangiana e 1^a carpometacarpiana). A evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as MTCFs, IFPs, metatarsofalangianas (2^a a 5^a), 1^a interfalangiana e punhos, e, como grandes articulações, ombros, cotovelos, quadril, joelhos e tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternooclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida.

8. Evolução e prognóstico

Características relacionadas a pior prognóstico	
- Presença de mais de 20 articulações acometidas;	
- VHS e/ou PCR persistentemente elevadas;	
- Início da doença em idade precoce;	
- Nódulos reumatoïdes;	
- FR ou anti-CCP em títulos elevados;	
- Comprometimento extra-articular: presença de nódulos reumatoïdes, síndrome de Sjögren, episclerite e/ou esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty;	
- Presença de erosões ao raio x nos 2 primeiros anos da doença;	
- Sexo feminino;	
- Tabagismo;	
- Grande número de articulações edemaciadas;	
- Atividade da doença elevada aferida por índices objetivos de atividade como DAS28 e suas variações, CDAI e SDAI;	
- Epitopo compartilhado;	
- Baixo nível socioeconômico.	

9. Tratamento

As metas de tratamento são analgesia, redução da inflamação, proteção das estruturas articulares com prevenção/retardo de deformidades e controle de envolvimento sistêmico. Não há objetivo curativo. Deve ser instituído precocemente.

A - Medicamentoso

Anti-inflamatórios não hormonais	
- Ação analgésica e anti-inflamatória;	
- Não alteram o curso da doença e não previnem a destruição articular;	
- Não devem ser usados isoladamente no tratamento da AR e em período de remissão; uso contínuo e em dose máxima é indicado se AR ativa. Pacientes com gastropatias prévias, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência respiratória não devem fazer uso de AINE.	

Corticoides

- Ação analgésica e anti-inflamatória; utilizados em baixas doses, geralmente prednisona até 15mg/d ou equivalente;
- Participam também da redução do dano articular;
- Uso intra-articular (triamcinolona): alívio sintomático transitório em oligoartrites persistentes;
- Pulsoterapia em caso de manifestações sistêmicas graves;
- Efeitos colaterais do uso crônico: osteoporose, sangramento do trato gastrintestinal, diabetes, infecções e catarata.

Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCDs)

- Drogas de 1ª linha na AR; reduzem e previnem o dano articular;
- Devem ser iniciadas o mais rápido possível, no máximo 3 meses após o diagnóstico;
- Metotrexato: considerada DMCD padrão-ouro no tratamento da AR; contraindicado se insuficiência respiratória, hepatopatias, etilismo, supressão de medula óssea; teratogênico;
- São mais comumente usados metotrexato (7,5 a 25mg/sem), cloroquina (difosfato 250mg/d e hidroxicloroquina 400mg/d), sulfassalazina (1 a 3g/d), leflunomida (20mg/d);
- O benefício ocorre de semanas a meses após o início do tratamento;
- Muitas vezes, é necessária terapia combinada (mais de 1 DMCD).

Agentes biológicos (anti-TNF alfa, anti-CD20)

Medicações de alto custo, usadas na falha de pelo menos 2 esquemas de tratamento com DMCDs tradicionais, incluindo metotrexato nas doses máximas toleradas; retardam a progressão radiológica e erosões articulares, reduzem a inflamação e bloqueiam a evolução da doença.

B - Fisioterapia e terapia ocupacional

Importante papel em todas as fases da doença:

- Calor local;
- Exercícios passivos ou isométricos;
- Talas noturnas;
- Órteses;
- Atividades aeróbicas.

C - Tratamento cirúrgico

- Tem como objetivos o alívio da dor e a redução da perda funcional por falha na terapia medicamentosa e fisioterápica. Melhores resultados são observados nos quadris, joelhos e ombros;
- Sinovectomia (útil entre pacientes com monoartrite persistente) associada ou não à correção de tendões;
- Artrodeses;
- Artroplastia total;
- Debridamento articular associado à ressecção artroplástica.

D - Vacinação

Vacinas de organismos não vivos ou partículas podem e devem ser administradas 14 dias antes de terapias imunossupressoras (DMCDs, biológicos).

115

Artrite idiopática juvenil

1. Introdução e epidemiologia

- A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a inflamação crônica da sinóvia das articulações (sinovite crônica) periféricas em crianças e adolescentes com menos de 16 anos, somente eventualmente gera deformidades articulares semelhantes à artrite reumatoide do adulto. Frequentemente, o Fator Reumatoide (FR) é negativo nos pacientes. Após a febre reumática, a AIJ é a doença do tecido conjuntivo da infância mais comum no Brasil, não tendo predileção racial, acometendo mais o sexo feminino na proporção de 2:1;

- Etiologia e patogênese desconhecidas, porém suscetibilidade imunogenética e estímulos ambientais (especialmente algumas infecções virais, como parvovírus B19, rubéola, Epstein-Barr) contribuem para seu desenvolvimento. Com relação à influência genética, os抗ígenos de histocompatibilidade humana (HLA) da classe II, o HLA-DR1 e o HLA-DR4, estão relacionados com maior risco para AIJ poliarticular.

2. Achados clínicos

A AIJ é um diagnóstico de exclusão e inclui uma lista de subtipos que têm em comum os critérios descritos na Tabela a seguir:

Critérios segundo o American College of Rheumatology
- Idade inferior a 16 anos;
- Artrite persistente em 1 ou mais articulações por pelo menos 6 semanas;
- Exclusão de outros tipos de artrite em crianças.
Para definir artrite nesse grupo de pacientes, é necessário:
- Presença de derrame articular ou 2 ou mais dos seguintes critérios em uma ou mais articulações: limitação articular, calor, dor à mobilização;
- Os subtipos da AIJ são definidos de acordo com o padrão de comprometimento verificado nos primeiros 6 meses de doença:
· Oligoartrite ou doença pauciarticular: ≤4 articulações envolvidas;
· Poliartrite ou doença poliarticular: ≥5 articulações envolvidas;
· Doença sistêmica ou doença de Still: artrite com febre/rash intermitente.

Pela classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), conhecida como critérios de Durban, a AIJ atualmente é classificada em 7 subtipos:

Subtipos
- Sistêmica;
- Poliartrite com FR positivo;
- Poliartrite com FR negativo;
- Oligoartrite: persistente e estendida;
- Artrite relacionada a entesite;
- Artrite psoriásica;
- Outros:
· Artrite indiferenciada;
· Não preenche nenhuma categoria de 1 a 6;
· Preenche mais de 1 categoria de 1 a 6.

A - Forma sistêmica (doença de Still)

- Meninos e meninas são igualmente acometidos, com predominância no sexo feminino após os 10 anos;
- Mais comum entre o 1º e o 6º anos;
- 10% dos casos de AIJ;
- Febre intermitente (diária, >39,5°C, por mais de 15 dias, com 2 picos diários);
- Segundo ILAR, os critérios para classificação da AIJ sistêmica são: artrite em qualquer número de articulações associada a febre durante pelo menos 2 semanas, documentadas como diária durante pelo menos 3 dias, acompanhada por 1 ou mais dos seguintes achados:
 - Eritema difuso, de cor salmão, evanescente (duração de minutos a horas), não fixo, não pruriginoso e caracterizado por pequenas pápulas ou máculas agrupadas, geralmente, em tronco ou extremidades superiores. O calor faz aparecer o rash e observa-se também o fenômeno de Koebner (ressurgimento das lesões após um trauma cutâneo superficial);
 - Linfadenomegalia difusa;
 - Hepato e/ou esplenomegalia;
 - Serosite (pericardite, pleurete, peritonite).
- A maioria dos sintomas é resolvida quando a febre passa;
- Achados sistêmicos (leves e autolimitados): linfadenopatia difusa, hepatoesplenomegalia, pericardite, pleurete, anemia, leucocitose, trombocitose e elevação da ferritina, de transaminases e dos reagentes de fase aguda (VHS >100);

- Complicações: tamponamento cardíaco, vasculite severa com coagulopatia e síndrome de ativação macrofágica (rara e grave. Deve ser suspeitada: anemia grave, leucopenia e trombocitopenia associados a febre alta, hepatomegalia e linfadenomegalia);
- Diagnóstico diferencial: infecções, leucemia, linfomas, neuroblastoma, lúpus eritematoso sistêmico, outras vasculites, doenças autoinflamatórias.

O prognóstico é determinado pela gravidade da artrite. Crianças com AIJ sistêmica frequentemente têm atraso de crescimento, osteopenia, anemia, leucocitose, trombocitose e elevação dos reagentes de fase aguda e da ferritinina.

B - Forma poliarticular

- A artrite acomete 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses da doença;
- 40% das crianças com AIJ.

Grupos na forma poliarticular

	Grupos na forma poliarticular
Forma poliarticular com FR positivo (10% das AIJs)	<ul style="list-style-type: none"> - Predomínio de meninas (90% dos casos), com mais de 10 anos de idade, HLA-DR4 positivo, artrite simétrica das pequenas articulações das mãos e dos pés com elevado risco de desenvolver erosões, nódulos e perda funcional (assemelha-se à artrite reumatoide do adulto); - Outras manifestações: fadiga, anorexia, desnutrição, anemia, retardado de crescimento, retardado na maturação sexual e osteopenia.
Forma poliarticular com FR negativo (30% das AIJs)	<ul style="list-style-type: none"> - A maioria é, provavelmente, sem etiologia similar à da artrite reumatoide do adulto. Predomínio do sexo feminino (3:1), idade <10 anos; - Acometimento principalmente de joelhos e tornozelos de forma assimétrica.

C - Forma oligoarticular

- Forma mais frequente da AIJ (50% dos casos);
- Acomete crianças com menos de 5 anos, preferencialmente as meninas;
- Artrite que acomete até 4 articulações de forma assimétrica durante os primeiros 6 meses de apresentação da doença;
- Apresenta 2 grupos distintos, de acordo com a evolução (Tabela a seguir):

Oligoarticular persistente (50%)	Permanece oligoarticular, mesmo após os 6 primeiros meses. Melhor prognóstico, geralmente em apenas 1 articulação, que é, na maioria das vezes, o joelho. A remissão na fase adulta é de 75%.
Oligoarticular estendida (50%)	Passa a ser poliarticular depois dos 6 meses de evolução. As articulações mais acometidas são as dos membros inferiores, principalmente os joelhos e tornozelos. Atinge pacientes mais jovens (1 a 5 anos), 4 vezes mais meninas do que meninos, com fator antinuclear (FAN) positivo e inflamação ocular crônica (uveíte anterior), e 80% dos pacientes têm início assintomático ou oligossintomático. Devido às alterações graves e irreversíveis, incluindo descolamento de córnea, catarata, glaucoma e perda visual parcial ou total, os pacientes com AIJ devem ser avaliados regularmente pelo oftalmologista, mesmo quando assintomáticos.

D - Artrite relacionada a entesite

- Acomete 10% das crianças com AIJ;
- Pacientes com menos de 16 anos, que desenvolverão espondiloartropatia, iniciam quadro de artrite associada a entesite;
- Para ser classificado nesse grupo, é preciso ter artrite com entesite ou artrite com 2 dos seguintes achados:
 - Dor à digitopressão de sacroilíacas;
 - Dor lombossacral inflamatória;
 - HLA-B27 positivo;
 - Início da artrite em pacientes do sexo masculino com mais de 6 anos de idade;
 - Uveíte anterior aguda sintomática;
 - História familiar positiva para espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, doença intestinal inflamatória com sacroileite, artrite reativa e/ou uveíte anterior aguda em parente de 1º grau.
- Os locais mais comuns de entesite na AIJ são: suprapatelar, infrapatelar, tuberosidade da tíbia, inserções do tendão de aquiles e da fáscia plantar no calcâneo e no antepé.

E - Artrite psoriásica

- Acomete 2% das crianças com AIJ, sendo mais comuns em brancos e meninas;
- Quando artrite e psoriase se iniciam antes dos 16 anos, geralmente não são concomitantes;
- Além da artrite, o paciente precisa apresentar 2 dos seguintes critérios: dactilite, *pitting nail*, onicólise ou parente de 1º grau com psoriase associada a dactilite ou anormalidades ungueais;
- A artrite é periférica, poliarticular e assimétrica e envolve pequenas articulações das mãos e dos pés, dos joelhos e dos tornozelos;
- Pode haver sacroileite (40%) e uveíte anterior (20%).

F - Artrite indiferenciada

Pacientes sem critérios para uma classificação específica ou que preenchem critérios para mais de 1 categoria.

3. Achados laboratoriais e de imagem

Os exames laboratoriais têm função principalmente prognóstica e de avaliação de resposta à terapêutica.

Provas inflamatórias podem estar normais nos pacientes com acometimento de poucas articulações, mas elevadas nas formas poliarticular e sistêmica. O raio x revela edema de partes moles, podendo ocorrer na evolução diminuição do espaço articular e lesões erosivas.

O FAN deve ser pesquisado sempre. Está associado ao elevado risco de desenvolver uveíte crônica anterior, principalmente em meninas com quadro oligoarticular.

Periodicidade das avaliações oftalmológicas em AIJ para o diagnóstico de uveíte anterior assintomática		
Tipos de AIJ	Idade de início	
	<7 anos	>7 anos
Sistêmica	Anualmente	Anualmente
Poliarticular e oligoartrite	FAN positivo	A cada 3 a 4 meses por 4 anos, depois a cada 6 meses por 3 anos e, então, anualmente
	FAN negativo	A cada 6 meses por 4 anos e, então, anualmente

4. Diagnósticos diferenciais

- Traumas;
- Infecções;
- Artrites pós-infecciosas;
- Doenças inflamatórias intestinais;
- Causas genéticas e metabólicas;
- Doenças hematológicas e neoplásicas;
- Doenças do tecido conjuntivo;
- Outras causas: dores de crescimento, síndrome de hipermobilidade articular, dores musculoesqueléticas não orgânicas, sinovites.

5. Tratamento

Educação do paciente e da família, cuidados domiciliares e ajustes sociais	
Tratamento do quadro articular	
- Anti-inflamatórios não hormonais;	
- Drogas modificadoras do curso da doença: metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, antimálagicos, ciclosporina ou agentes biológicos (etanercepte, adalimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe e <i>anakinra</i> – antagonista da interleucina-1);	
- Corticoides: artrite não responsiva a AINHs e também em casos de serosite, acometimento ocular e manifestações sistêmicas. Há casos de cura com infiltração intra-articular em casos de AIJ monoarticular;	
- Doença de Still: deve-se evitar AAS® (síndrome de Reye).	

Avaliação

Avaliação regular com oftalmologista, mesmo em casos assintomáticos, sobretudo se a oligoartrite apresenta FAN positivo. O tratamento da inflamação ocular deve ser orientado pelo oftalmologista. Imunossupressores são indicados a pacientes com uveíte grave.

6. Fatores de mau prognóstico

- Tipo evolutivo poliarticular;
- Atividade inflamatória articular intensa e persistente;
- Comprometimento de quadril e punho;
- Provas de atividade inflamatória persistentemente elevadas, a despeito do uso de medicação adequada;
- Plaquetose e anemia persistentes;
- Erosões ósseas ao estudo radiográfico;
- FR positivo;
- Má adesão ao tratamento.

116

Artrites sépticas

1. Introdução

Infecções agudas da sinóvia pela presença direta de um micro-organismo, as artrites sépticas são consideradas emergências médicas, podendo rapidamente levar a destruição irreversível da articulação.

A invasão do espaço articular pode ocorrer em 3 situações: via hematogênica (mais comum); inoculação direta (injeções, trauma) e disseminação por contiguidade (osteomielite, celulite).

Podem, ainda, ser divididas em 2 grupos: artrite não gonocócica e artrite gonocócica.

Fatores de risco

- Artrites inflamatórias crônicas com dano articular;
- Próteses articulares ou cirurgia articular recente;
- Uso de drogas injetáveis;
- *Diabetes mellitus*;
- Hemoglobinopatias;
- Abuso de drogas e alcoolismo;
- Infiltração articular prévia;
- Infecções cutâneas;
- Neoplasias;
- Extremos de idade;
- Condições de imunossupressão;
- Atividade sexual desprotegida nos casos de artrite gonocócica.

2. Artrite não gonocócica

A - Achados clínicos

Início súbito	Edema monoarticular (80 a 90%), calor e dor intensa, com restrição à movimentação passiva e ativa
Monoartrite	Artrite séptica até que se prove o contrário

Articulações mais envolvidas	Joelhos (40 a 50%), quadris (13 a 20%), ombros (10 a 15%), punhos, tornozelos, cotovelos e, menos comumente, pequenas articulações de mãos e pés; bursites sépticas olecranianas e pré-patelares que podem anteceder o quadro de artrite séptica
Febre	60 a 80% dos casos, calafrios por bactériemia

Diagnóstico diferencial de monoartrite aguda

- Infecções virais, bacterianas e fúngicas;
- Induzida por cristal: urato monossódico, hidroxiapatita, pirofosfato de cálcio, oxalato de cálcio, lípides;
- Hemartrose: trauma, anticoagulação, hemofilia, fraturas, distúrbios da coagulação;
- Tumor: condrossarcoma, doença metastática, osteoma osteoide;
- Doenças reumáticas sistêmicas: artrite reumatoide, espondiloartrites, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose;
- Osteoartrite variante erosiva;
- Degeneração intra-articular: rompimento meniscal, osteonecrose, fraturas.

B - Achados laboratoriais

- Leucocitose (2/3 dos casos), com aumento das provas de atividade inflamatória;
- Culturas de sangue periférico: positivas em 50 a 60% dos casos; pesquisar focos infecciosos;
- Líquido sinovial (exame essencial, que deve ser realizado em todos os casos), obtido por punção articular – artrocentesese:
 - Aparência: cor e turvação – líquidos purulentos ou turvos sugerem artrite séptica;
 - Celularidade e diferencial: celularidade alta >50.000 leucócitos/mL em 50 a 70%;
 - Predomínio de polimorfonucleares (>80%);
 - Bacterioscopia: positiva em 50 a 75%, específica. A negatividade não afasta o diagnóstico;
 - Culturas: positivas em 70 a 90%. *O Staphylococcus aureus* é o agente mais comum em articulações nativas (60 a 70%).

Micro-organismos mais comumente envolvidos na artrite séptica não gonocócica

Bactérias	Ocorrência	Comentários
<i>Staphylococcus aureus</i>	60 a 70%	Mais comum; usuários de drogas intravenosas: risco de resistência a meticilina
Espécies de <i>Streptococcus</i>	15 a 20%	Imunossuprimidos com infecções gastrintestinais ou genitais

C - Tratamento

Tratamento após punção articular imediata com envio de material para coloração e culturas

Antibioticoterapia intravenosa empírica	Cobertura de <i>Staphylococcus aureus</i> ; se indivíduo sexualmente ativo: realiza-se cobertura de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
Coloração e cultura	De acordo com a coloração ou a cultura, os antibióticos podem ser modificados e passados para via oral após 2 semanas.
Tempo de tratamento	4 semanas; se osteomielite aguda, 6 semanas; se há osteomielite crônica ou infecção de prótese, possibilidade de 6 meses.
Esquema inicial mais comumente usado	Oferecem-se oxacilina 8 a 12g/d IV e gentamicina 240mg/d, ou cefalosporina de 3ª geração (usualmente ceftriaxona 2g/d), a depender da necessidade de cobertura para Gram negativos ou gonococos.
Suspeita de artrite gonocócica	Dá-se preferência a cefalosporina de 3ª geração.
Drenagem articular	Está indicada para acelerar a melhora e evitar dano permanente; opções: lavagem artrocópica inicial com debridamento e drenagem ou punções articulares de repetição, para a redução do risco de dano articular permanente.
Cirurgia aberta	Ocorrem falência de tratamento após 5 a 7 dias de terapia, osteomielite adjacente, articulações de difícil abordagem (quadris, ombros e sacroiliacas), infecções em próteses articulares e artrite séptica de quadril em crianças.



3. Artrite gonocócica

A - Achados clínicos

Prevalência	Forma mais comum de artrite séptica entre adultos e jovens sexualmente ativos, estando sob maior risco mulheres; idade <40 anos; menstruação recente, gravidez, puerpério; deficiências congênitas ou adquiridas do sistema complemento; lúpus
Causa	Disseminação hematogênica do gonococo (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) ou infecção gonocócica disseminada
Duração entre a infecção e a disseminação	1 dia a 2 meses (média: 5 dias); apenas 1/4 dos pacientes com infecção gonocócica disseminada relatando sintomas mucosos da infecção (genitourinários, faríngeos ou retais)
Características	Quadro clínico em 2 fases: 1 ^a fase com poliartralgia migratória com pústulas ou vesículas, febre e manifestações sistêmicas evoluindo para 2 ^a fase com artrite geralmente monoarticular, tenossinovite e dermatite
Sintomas iniciais inespecíficos	Febre, calafrios e poliartralgia migratória (em 70% dos casos), antecedendo a artrite franca (mais comumente envolvendo joelhos, tornozelos ou punhos), e poliartrite em cerca de 10% dos casos
Tenossinovite (2/3 dos casos)	Migratória, atingindo o dorso das mãos, dos punhos, dos tornozelos e dos joelhos
Dermatite (2/3 dos casos)	Lesões pustulosas, vesiculares ou maculopapulares, sobre base eritematosa, com centro necrótico, em tronco, membros distais (incluindo os dedos)
Outras lesões	Eritema multiforme, bolhas hemáticas e lesões vasculíticas; lesões indolores
Biópsia	Vasculite leucocitoclástica
Culturas de biópsia para <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Positivas em até 10%
Complicações incomuns	Meningite, aortite, endocardite, miocardite ou pericardite, piomiosite e osteomielite

B - Achados laboratoriais

- Leucocitose (2/3 dos casos) e aumento das provas de atividade inflamatória;
- Culturas de sangue periférico (meio especial de Thayer-Martin): raramente positivas na infecção gonocócica disseminada;
- Culturas das regiões uretral, cervical uterina (em mulheres), faríngea e retal devem ser realizadas; positivas em 70 a 90% dos pacientes com infecção gonocócica disseminada;
- Líquido sinovial:
 - Celularidade discretamente elevada (30.000 a 60.000 leucócitos/mL);
 - Bacterioscopia: positividade mais baixa - <25%);
 - Culturas: menor positividade do que para outros germes (20 a 50%). O líquido deve ser imediatamente colocado em meio especial (Thayer-Martin), e o período para crescimento pode ser maior do que 48 horas.
- Culturas de biópsias de lesões cutâneas: positivas para *Neisseria gonorrhoeae* em até 10%.

C - Tratamento

Droga de escolha	Cefalosporina de 3 ^a geração, notadamente ceftriaxona, na dose de 2g/d IM/IV
Se alergia a betalactâmicos	Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, 400mg IV, 12/12h, ou levofloxacino, 500mg IV, 1x/d)
Duração	2 semanas em casos não complicados; em casos complicados (cardite, meningite ou osteomielite): antibióticos intravenosos por 2 a 4 semanas e antibiótico oral por mais 2 semanas
Tratar concomitantemente <i>Chlamydia trachomatis</i> (coinfecção genital frequente)	Azitromicina ou doxiciclina
Artrocenteses	Artrocenteses de repetição (possivelmente necessárias, conforme a evolução clínica)

4. Outras

- **Artrite viral:**

- Crianças e jovens; sexo feminino;
- Poliartrite aguda semelhante a artrite reumatoide, mas autolimitada;
- Principais agentes: parvovírus B19, rubéola, hepatite C, hepatite B;
- Diagnóstico por sorologia: IgM positivo ou aumento de 4 vezes nos títulos de IgG em sorologia pareada.

- **Artrite por micobactérias:**

• *Mycobacterium tuberculosis*:

- * Mal de Pott – acometimento vertebral, artrite tuberculosa e doença de Ponctet – artrite reativa);
- * Monoartrite crônica insidiosa, acometendo principalmente joelho e quadril;
- * Bacilo álcool-ácido-resistente do líquido sinovial é positivo em menos de 20% dos casos. A cultura é positiva em 80% dos casos, e a biópsia da sinóvia demonstra granuloma caseoso em 90% dos casos. Pode ser feita PCR para bacilo de Koch para diagnóstico, e o tratamento consiste no esquema RIPE.

• *Mycobacterium leprae*:

- * Acometimento infecioso: poliartrite não reativa, semelhante a artrite reumatoide, tenossinovite granulomatosa. O tratamento compreende o uso de rifampicina, clofazimina e dapsona;
- * Artrite reativa: artrite associada a vasculite cutânea: fenômeno de Lúcio; reação tipo II: poliartrite com eritema nodoso. O tratamento consiste em anti-inflamatório não esteroide e prednisona, e, nos casos refratários, recorre-se à talidomida.

- **Artrite por fungos:**

- Monoartrite crônica;
- Semelhante a artrite tuberculosa;
- Esporotricose: provavelmente a mais comum no Brasil;
- Histoplasmose: poliartrite associada a eritema nodoso;
- Principais agentes: cândida, coccidioidomicose, esporotricose, blastomicose, criptococose e histoplasmose;
- Diagnóstico: pelo exame micológico (direto e cultura). Na leucocitose, predominam polimorfonucleares no líquido sinovial.

117

Espondiloartrites soronegativas

1. Introdução e epidemiologia

- As espondiloartrites (EAs) formam um grupo de doenças caracterizadas pelo envolvimento da coluna vertebral (EA), articulações sacroiliácas (sacroileite), oligoartrite periférica assimétrica, entesites (reação inflamatória que acomete a inserção óssea de ligamentos, tendões e cápsulas articulares), ausência de Fator Reumatoide (FR) e do anti-CCP;
- Outros achados: tendência a agregação familiar, associação com HLA-B27, acometimento ocular (principalmente uveíte anterior), da pele, de anexos e das mucosas, pioram na AIDS;
- Doenças: espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite psoriásica, artrite enteropática, associada a Retocolite Ulcerativa (RU) e Doença de Crohn (DC), e espondiloartropatia indiferenciada;
- Atinge todos os grupos étnicos, com maior prevalência em grupos nativos americanos (HLA-B27 >50% na população), seguidos por caucasianos e asiáticos (HLA-B27 = 7%), sendo menos comum em negros (HLA na população <1 a 2%).

2. Classificação

Classificação do grupo ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) para EA axial e periférica.

Critério do ASAS para EA Axial (EAA)		
(a ser aplicado em pacientes com dor lombar inflamatória ≥3 meses e com idade de início <45 anos)		
Sacroileite evidenciada em exame de imagem e 1 ou mais características da EA	ou	HLA-B27 positivo e 2 ou mais características da EA
Sacroileite evidenciada em exame de imagem		
<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação aguda em sacroilíaca evidenciada em exame de ressonância magnética; ou - Sacroileite evidenciada ao raio x de acordo com os critérios modificados de New York (sacroileite bilateral graus 2 a 4 ou unilateral graus 3 a 4). 		
Características da EA		
<ul style="list-style-type: none"> - Dor lombar inflamatória (melhora com exercício, não melhora com repouso, dor noturna); - Artrite; - Entesite (calcânea); - Uveíte; - Dactilite; - Psoriase; - Doença Inflamatória Intestinal (DII); - Boa resposta aos Anti-Inflamatórios Não Esteroideos (AINEs); - Histórico familiar; - HLA-B27 positivo; - Proteína C Reativa (PCR) elevada. 		
Critério do ASAS para EA periférica (para pacientes com manifestações exclusivamente periféricas)		
Artrite periférica (geralmente assimétrica e em membros inferiores) ou entesite ou dactilite mais:		
Pelo menos 1 dos seguintes:		
<ul style="list-style-type: none"> - Uveíte; - Psoriase; - DII; - Infecção urogenital ou intestinal; - HLA-B27; - Imagem de sacroileite. 		
Ou pelo menos 2 dos seguintes:		
<ul style="list-style-type: none"> - Artrite; - Entesite; - Dactilite; - Histórico de DII; - Histórico familiar. 		

3. Espondilite anquilosante

- Doença inflamatória crônica que acomete as articulações do esqueleto axial, com envolvimento fundamental da articulação sacroilíaca e, posteriormente, fusão vertebral;
- Etiologia desconhecida: associa-se ao HLA-B27 em 90% dos casos;
- Mais comum em homens (proporção de 3:1);
- Início insidioso, infrequente após os 40 anos (média de 26 anos).

A - Achados clínicos

a) Envolvimento axial

- Sintomas característicos: dor inflamatória nas articulações axiais (melhora com o movimento e piora com o repouso) com rigidez matinal >30 minutos e duração >3 meses;
- Evolução ascendente com a formação de pontes ósseas entre as vértebras (coluna em bambu/sindesmófitos bilaterais simétricos);

- A dor nas nádegas decorre da sacroileite e é o achado inicial mais comum; pode ser uni ou bilateral, em geral alternante;
- A dor espinal ou na coluna reflete a EA, geralmente lombar, mas também em outros níveis;
- Pode haver, ainda, dor nas articulações costovertebrais e nas cartilagens torácicas anteriores (costocondrite/entesite).

b) Envolvimento articular periférico

- Ocorre em cerca de 25% dos casos;
- Pode ser mono ou oligoarticular (1 a 4 articulações acometidas);
- O envolvimento é assimétrico e preferencialmente nos membros inferiores: quadris, joelhos, tornozelos e articulações metatarsofalangianas.

c) Entesite

- Inflamação das enteses (partes do tendão, ligamento ou cápsula que se inserem no osso). Dactilite é incomum;
- Causa dor, rigidez e restrição de movimentos;
- Pode ocorrer na fáscia plantar, na inserção do tendão de aquiles, ao redor da pelve, na coluna, na região anterior do tórax (junções costocondrais) e na tuberosidade tibial.

d) Acometimento ocular

- Manifestação extra-articular mais comum na EA (30%);
- Uveíte anterior: unilateral, em geral, alternante e recorrente;
- Sintomas: olho vermelho, dor, borramento visual, fotofobia, lacrimejamento e injeção conjuntival ao redor da íris (*flush ciliar*); ao notar qualquer um desses sintomas, encaminhar imediatamente ao oftalmologista, pelo risco de perda visual e irregularidade da pupila;
- Diagnóstico por oftalmologista, com exame de lâmpada de fenda;
- Fortemente associada à presença do HLA-B27;
- Pode preceder em meses ou anos o início dos sintomas articulares de EA;
- Sem relação com surtos de piora no acometimento articular.

e) Outros

Sintomas constitucionais	Fadiga, perda de peso e febre
Cardíaco	Aortite, dilatação do anel aórtico e insuficiência aórtica (1%), distúrbios de condução e doença miocárdica
Pulmonar	Leve restrição ventilatória por envolvimento costovertebral e costochondral; fibrose progressiva dos ápices pulmonares: menos de 1%
Intestinal	Inflamação inespecífica e subclínica dos intestinos grosso e delgado (60%) – colite
Neurológico	Compressão nervosa por fraturas vertebrais, síndrome de cauda equina
Renal	Amiloidose secundária por inflamação crônica, cada vez mais rara; fibrose retroperitoneal rara

B - Exame físico

Manobras principais		
Testes de comprometimento da coluna	Rotação cervical	Há limitação na amplitude da rotação cervical pelo acometimento da coluna cervical.
	Distâncias occipício-parede e trágus-parede	Estão aumentadas pela perda da mobilidade da coluna no plano antero-posterior, com perda da lordose lombar e cervical e acentuação da cifose torácica.
	Expansibilidade torácica	É a diferença da circunferência torácica na inspiração e expiração máximas, medida no 4º espaço intercostal, que diminui (<5cm) pelo envolvimento costovertebral e costochondral.
	Teste de Schöber	Mede-se a variação de comprimento de um segmento vertical padronizado na coluna lombar (os 10cm acima da linha horizontal no nível das espinhas ilíacas posterossuperiores), em repouso e flexão. Aumento <15cm com a flexão da coluna denuncia perda de mobilidade lombar.

Manobras principais		
Testes para sacroileite	Palpação das sacroilíacas	A presença de dor pode significar sacroileite, mas há muitos falsos positivos.
	Teste de Patrick ("FABERE" – método mnemônico para flexão, abdução e rotação externa)	Provoca tensão na sacroilíaca contralateral ao teste, desencadeando dor na nádega se houver sacroileite: com o paciente em decúbito dorsal, com o calcaneo sobre o joelho contralateral, faz-se pressão para baixo no joelho flexionado.
	Teste de Gaenslen	Com o paciente em decúbito dorsal, deixa-se uma perna cair por um dos lados da maca do examinador, enquanto a outra perna é flexionada pelo paciente em direção ao tronco. Desencadeia dor na nádega no lado da perna caída em caso de sacroileite.

C - Achados radiológicos

São predominantemente observados no esqueleto axial (sacroilíacas, interapofisárias, nos discos vertebrais e em articulações costovertebrais) e em locais de entesopatia.

Coluna

- 1º achado: sinal de Romanus, realce radiográfico nos ângulos dos corpos vertebrais;
- Achatamento e planificação dos corpos vertebrais;
- Sindesmófitos: pontes ósseas intervertebrais. Na EA, são simétricos e regulares, bem verticalizados e marginais;
- Calcificação dos ligamentos espinais;
- Coluna "em bambu": múltiplos sindesmófitos e anquilose.

Sacroilíacas

- Raio x simples (pelve em posição de Ferguson):
 - Achado inicial: erosões no contorno da articulação;
 - Pseudoalargamento do espaço articular;
 - Esclerose óssea subcondral;
 - Anquilose completa ou fusão articular.
- O envolvimento geralmente é simétrico nos 2/3 inferiores das articulações;
- A ressonância magnética (edema ósseo) é a melhor opção para a avaliação de casos iniciais (raio x usualmente normal).

Articulações periféricas

- Irregularidades na inserção óssea dos tendões (principalmente tendão de aquiles e fáscia plantar), com calcificações grosseiras;
- Artrose secundária.

D - Achados laboratoriais

- Inespecíficos;
 - Podem ocorrer anemia de doença crônica e trombocitose discreta;
 - Reagentes de fase aguda (PCR, velocidade de hemossedimentação – VHS): associados a artrite periférica. Elevados em 50% dos casos;
 - Fator antinúcleo (FAN) e FR: negativos;
 - HLA-B27: positivo em 90% dos casos. No Brasil, a positividade é menor (65,9%).*
- * Sampaio-Barros, PD; Gonçalves, CR; Gallinaro, AL; Ventura, C. *Espondiloartrites: análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística ibero-americana (estudo RESPONDIA)*. Rev. Bras. Reumatol., vol. 50, nº 5, São Paulo, set/out de 2010.

E - Tratamento

- Fisioterapia em todos os estágios da doença;
- Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs): drogas com capacidade modificadora da evolução radiológica do quadro axial;
- Corticoides em baixas doses: usados temporariamente em casos de artrite periférica persistente;
- Sulfassalazina e metotrexato: têm efeito sobre o quadro periférico da doença, sem impacto na evolução do quadro axial;

- Terapia biológica: inibidores de alfa-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe) são opções terapêuticas para os casos de falha a pelo menos 2 AINHs num período de 3 a 6 meses, associados ou não a uma droga modificadora (sulfassalazina ou metotrexato). Têm efeito sobre a evolução do quadro axial da doença;
- Sintomas constitucionais, como fadiga, depressão e alterações do sono, podem ser tratados com antidepressivos tricíclicos.

Os fatores que influenciam no prognóstico são anquilose da coluna vertebral, envolvimento da articulação do quadril, uveíte, fibrose pulmonar, elevação persistente da VHS, dactilite, má resposta aos AINHs, limitação na coluna lombar, início em idade menor que 16 anos.

4. Artrite reativa

- Artrite periférica, frequentemente acompanhada por 1 ou mais manifestações extra-articulares, que aparece de 1 a 4 semanas após infecções venéreas não gonocócicas, geralmente por *Chlamydia trachomatis*, mas também por *Ureaplasma urealyticum*, ou após gastrenterites (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Campylobacter*). A história de infecção prévia pode ser relatada, porém infecção genital comumente é assintomática;
- Maior prevalência entre brancos e homens jovens (9:1);
- Elevada frequência de HLA-B27 (50 e 80%), ainda maior se há envolvimento axial concomitante (90%);
- Síndrome de Reiter (termo cada vez mais em desuso): tríade de uretrite, artrite assimétrica e conjuntivite, subtipo específico de artrite reativa.

A - Manifestações extra-articulares

Conjuntivite
- Ocorre em 1/3 dos casos;
- Acompanha a uretrite ou se desenvolve vários dias depois;
- Sintomas transitórios e leves: hiperemia conjuntival bilateral, sensação de queimação e exsudato;
- Não tem relação com HLA-B27.
Uveíte anterior aguda (iritite)
- Ocorre em 15 a 20% dos casos, em qualquer momento da doença;
- É tipicamente unilateral, mas pode ser bilateral;
- Acompanha conjuntivite;
- Sintomas: eritema intenso, dor e borramentos visuais e fotofobia;
- São possíveis cronificação e perda da visão.
Ceratodermia blenorragica
Lesões cutâneas papulodescamativas nas regiões plantares, mas que podem afetar qualquer área
Balanite circinada
Lesões serpiginosas na glande peniana, ao redor da uretra
Outras manifestações
- Sintomas constitucionais, como febre e perda de peso, são possíveis;
- Úlceras orais indolores;
- Cardíacas: aortite (1 a 2%), regurgitação de válvula aórtica e bloqueio cardíaco;
- Amiloidose: pela inflamação crônica, pode manifestar-se por proteinúria.

B - Manifestações articulares e periarticulares

Entesite
- Mais frequente na inserção da aponeurose plantar ou na inserção do tendão de aquiles;
- Dor no calcanhar: uma das manifestações mais frequentes da doença;
- Outros locais comuns de entesite incluem tuberosidade isquiática, crista ilíaca e tuberosidade tibial.
Quadro axial
- Lombalgia inflamatória e dor nas nádegas: 50% dos casos;
- Alterações radiográficas axiais: 20% dos pacientes;
- Alterações radiográficas axiais em casos que cronificam: 70% dos pacientes.

Artrite periférica típica (90% dos casos)

- Artrite aditiva, assimétrica e oligoarticular; sinais flogísticos muito intensos;
- Predomínio nos membros inferiores (joelhos – principal acometido –, tornozelos e pequenas articulações dos pés); 1/3 dos pacientes tem artrite só nos membros inferiores;
- Dactilites (dedos “em salsicha” ou edema difuso de dedos): em 50% dos casos.

C - Achados laboratoriais

Achados inespecíficos

- Anemia normocítica e normocrômica, leucocitose e trombocitose discretas;
- PCR e VHS aumentadas;
- FAN e FR negativos;
- HLA-B27: positivo em 50 a 80% dos pacientes brancos com artrite reativa;
- Líquido sinovial: inflamatório, podendo atingir altas contagens de leucócitos.

A artrite séptica é um dos diagnósticos diferenciais.

D - Achados radiográficos

Ausentes nas fases iniciais da doença

Alterações possíveis	Periféricas	Reação periosteal e erosões ósseas no calcâneo, na inserção da fáscia plantar e/ou no tendão de aquiles
	Axiais	- Sacroileite, frequentemente unilateral ou assimétrica; - Sindesmófitos grosseiros e unilaterais ou assimétricos.

E - Diagnóstico

Clínico-laboratorial: oligoartrite assimétrica, soronegativa (FR negativo), associado a entesopatias (tendinite do aquileu), fascite plantar, sacroileite e dactilite em adulto jovem. Presença de diarreia e de doença venérea podem ser informações adicionais. Devem ser excluídas infecção gonocócica e outras formas de artrite séptica. Em todas as pessoas com sinais de inflamação do trato geniturinário, deve ser feita a pesquisa de *Neisseria gonorrhoeae* e de *Chlamydia trachomatis*.

F - Tratamento

Fase aguda	AINHs; corticoides são destinados para casos de entesopatia e de artrites persistentes, em doses baixas.
Doença articular crônica	Sulfassalazina, metotrexato ou azatioprina; há relatos de uso de agentes anti-TNF.
Antibióticos	Nas infecções entéricas, quando a infecção não é autolimitada (ciprofloxacino ou sulfametoxyzol + trimetoprima). Em infecção do trato geniturinário por <i>Chlamydia</i> , usa-se tetraciclina ou os seus derivados. Não há consenso quanto ao uso de antibióticos se não há evidência de infecção intestinal ou geniturinária ativa.

5. Artrite psoriásica

- Artropatia inflamatória crônica associada a psoríase cutânea;
- Formas: oligoartrite assimétrica, envolvimento de articulações axiais (forma espondilítica), poliartrite simétrica (semelhante a artrite reumatoide), artrite mutilante e artrite de interfalangianas distais;
- Atinge de 0,1 a 1% da população geral e 10% dos pacientes com psoríase;
- Idade entre 30 e 55 anos;
- Prevalência semelhante entre os sexos, com predomínio da forma poliarticular simétrica em mulheres e da forma espondilítica em homens;
- O envolvimento cutâneo precede a artrite em 75% dos casos, concomitante em 10% e posterior nos outros 15%.

A - Achados clínicos

Oligoartrite assimétrica (70%)

- Acomete até 4 articulações, grandes e/ou pequenas;
- Predomina nos membros inferiores, forma assimétrica;
- Dactilite é comum (dedo "em salsicha").

Poliartrite simétrica (15%)

- Semelhante a artrite reumatoide;
- Pode acometer as articulações interfalangianas distais, comumente não afetadas na artrite reumatoide.

Artrite de interfalangianas distais (5%)

- Acomete exclusivamente as articulações interfalangianas distais;
- Associada a lesões ungueais típicas da psoríase (unha "em dedal" ou *pitting nail*);
- Pode ocorrer conjuntamente com outros padrões em até 50% dos casos.

Artrite mutilante (<5%)

- Forma menos frequente e mais grave;
- Acomete jovens entre os 20 e 30 anos de idade;
- Afeta pequenas articulações das mãos e dos pés, causando graves deformidades e encurtamento dos dedos (dedos "telescopados").

Forma espondilítica (5%)

- Envolvimento axial, com espondilite e sacroileite;
- Acompanha as outras formas em até 40% dos casos;
- Envolvimento axial assimétrico, com sindesmófitos grosseiros.

Outras manifestações

- Entesites (inserção do tendão de aquiles e da fáscia plantar no calcâneo);
- Dactilites ou dedos "em salsicha": tenossinovites dos flexores do dedo envolvido, levando a edema difuso do dedo;
- Envolvimento ocular: uveíte anterior aguda em 7% dos casos (típico das espondiloartropatias);
- Outros achados: insuficiência aórtica, uretrite asséptica, colite inespecífica, fibrose pulmonar dos lobos superiores e amiloidose (raros e menos frequentes do que nas outras espondiloartropatias soronegativas).

B - Achados dermatológicos

- A psoríase é pré-requisito para o diagnóstico, embora possa ser presumido nos casos de envolvimento articular típico sem alterações cutâneas; na minoria dos casos, porém, a psoríase pode vir depois da artrite;
- A forma mais comum de apresentação é a psoríase vulgar, depois a forma *guttata*;
- A lesão típica da psoríase vulgar é uma placa bem delimitada eritematoescamosa, em superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos; pode acometer o couro cabeludo, as pregas glúteas, o sulco interglúteo e as áreas flexoras de membros e tronco (sulcos inframamários, umbigo, região inguinal); sinal de Auspitz ("orvalho sangrante") e sinal "da vela" presentes;
- Envolvimento das unhas: correlaciona-se com o envolvimento das interfalangianas distais. Pode haver depressões cupuliformes (*pitting nail*), onicólise, depressões transversais, queratose, descoloração amarelo-amarronzada (sinal "da gota de óleo"). Pode ser o único achado clínico em pacientes que desenvolvem artrite.

C - Achados radiológicos

Artrite periférica

- Envolvimento assimétrico;
- Acometimento de interfalangianas distais;
- Lesão tipo *pencil-in-cup*: osteólise intensa com esculpimento de falanges e aspecto de taças das porções proximais das falanges;
- Anquilose óssea;
- Artrite mutilante: total desarranjo articular e intensa (até total) destruição óssea.

Envolvimento axial

- Sindesmófitos grosseiros, não marginais, na coluna, organizados de forma assimétrica. Pode haver anquilose;
- Sacroileite também grosseira e geralmente assimétrica. Pode haver anquilose.

D - Tratamento

AINHs	Para a dor articular periférica e axial
Corticoides	Possível uso em baixas doses, nos casos de artrite periférica, com retirada gradual; devem ser evitados ao máximo, pois são contraindicados na psoríase (desencadeamento de quadro cutâneo rebote com eritrodermia)
Droga remissiva de escolha	Metotrexato, em doses de 7,5 a 25mg/sem, com bons resultados no controle articular e cutâneo da doença
Outros imunossupressores	Sulfassalazina (1 a 3g/d), ciclosporina (1 a 3mg/kg/d), leflunomida (20mg/d)
Terapia biológica	Agentes anti-TNF (infliximabe, etanercepte e adalimumabe) como opções para os casos refratários, de bom efeito no controle tanto articular quanto cutâneo da doença

6. Doenças inflamatórias intestinais

Artrite periférica	
- Ocorre em até 20% dos pacientes com DC ou RU;	
- Artralgias migratórias ou artrite aditiva, não erosiva, oligoarticular, usualmente assimétrica e nos membros inferiores (joelhos, tornozelos e pés), com grandes derrames articulares em joelhos, sem causar maiores deformidades;	
- Pode acompanhar a atividade inflamatória intestinal;	
- A colectomia pode levar a remissão da artrite na RU, mas não na DC;	
- Não se associa a HLA-B27;	
- Não é erosiva ao raio x;	
- Achados axiais são semelhantes aos da EA, com sacroileite e envolvimento simétrico da coluna com sindesmófitos bem verticalizados e delicados.	
Acometimento axial	
- Ocorre em até 25% dos casos da DII e é frequentemente assintomático;	
- É mais frequente entre homens (3:1);	
- O curso independe da atividade da doença intestinal;	
- O quadro clínico e radiológico é indistinguível da espondilite anquilosante, com sacroileite e sindesmófitos delicados e simétricos;	
- Associa-se ao HLA-B27 em 50% dos casos.	
Manifestações extra-articulares (24% dos casos)	
Manifestações cutâneas mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> - Na DC, é o eritema nodoso, que costuma acompanhar a atividade inflamatória intestinal; - Na RU, é o pioderma gangrenoso (úlceras profundas e dolorosas na pele, com bordas salientes e solapadas).

A - Achados laboratoriais

São achados inespecíficos: anemia (inflamação crônica e perda sanguínea gastrintestinal), leucocitose, trombocitose, elevação de PCR e VHS, FR e FAN negativos. O ANCA pode ser positivo (padrão perinuclear).

B - Tratamento

AINHs	<ul style="list-style-type: none"> - Não são usados de rotina; - Podem desencadear atividade da DII, particularmente da DC e pela possibilidade de causar ulceração ou sangramento intestinal.
Corticoides	Para artrite periférica ou atividade intestinal importante
Droga remissiva de escolha	Derivados da 5-ASA (mesalazina e sulfassalazina – esta última também pode controlar atividade articular periférica, mas não axial)
Outros imunossupressores	Metotrexato e azatioprina
Terapia biológica	Agentes anti-TNF (infliximabe e adalimumabe) são opções nos casos refratários (o infliximabe e o adalimumabe têm sido efetivos no quadro intestinal e articular axial e periférico, e o etanercepte se mostrou eficaz apenas no controle da doença articular)

118

Febre reumática

1. Introdução e epidemiologia

- Doença inflamatória multisistêmica, desencadeada por uma resposta autoimune tardia secundária à infecção da orofaringe pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A de Lancefield (*Streptococcus pyogenes*). Impetigo ou infecções de outro foco não causam a Febre Reumática (FR);
- As primeiras manifestações clínicas aparecem após 10 a 14 dias da infecção e incluem acometimento cardíaco, do sistema nervoso central, de articulações e tecido celular subcutâneo;
- Afeta indivíduos entre 5 e 15 anos, com leve predominância no sexo feminino;
- A incidência da FR no Brasil é estimada em 30.000 casos/ano; a prevalência de cardiopatia reumática no Brasil é de 1 a 7 casos/1.000 escolares;
- A FR é responsável por cerca de 40% das cirurgias de valvas cardíacas no Brasil.

2. Etiopatogenia

- O mecanismo patogênico mais provável é o imunológico, por reação cruzada, ou seja, mimetismo molecular. A proteína M e outros componentes da parede externa da bactéria levariam a uma produção de anticorpos direcionados contra estruturas do hospedeiro, como coração, articulações, pele e sistema nervoso central;
- As respostas imunes mediadas por linfócitos B e T estão envolvidas no processo inflamatório da FR. Além disso, são produzidas citocinas inflamatórias que exacerbam a reação autoimune, sendo responsáveis pela progressão e manutenção da lesão valvar crônica;
- As cepas de SGA mais comumente envolvidas no desenvolvimento da FR são: sorotipos M1, M3, M5, M6, M18, M24. Além disso, o paciente deve ter predisposição genética.

3. Achados clínicos e laboratoriais

- O quadro clínico normalmente se inicia com febre, sintomas sistêmicos, poliartrite ou poliartralgia;
- Para diagnosticar o 1º surto de FR, utilizam-se os critérios de Jones modificados (1992);
- Presença de 2 sinais maiores ou de 1 sinal maior e 2 menores + evidência de infecção estreptocócica anterior: antiestreptolisina O (ASLO), anti-DNAse B, anti-hialuronidase, antiestreptoquinase elevados ou em elevação (pico em 4 a 6 semanas) ou, ainda, teste rápido ou cultura de orofaringe positivos;
- Para o diagnóstico de recidiva de FR, 1 critério maior ou 2 menores;
- A coreia de Sydenham não exige a presença de outros critérios para o diagnóstico de FR.

Critérios de Jones modificados

Maiores

- Artrite (manifestação maior mais precoce e mais comum);
- Cardite;
- Coreia*;
- Nódulos subcutâneos;
- Eritema marginado.

Menores

- Artralgia;
- Febre;
- Elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou PCR;
- Alargamento de PR ao eletrocardiograma.

Achados clínicos e laboratoriais	
Artrite	
<ul style="list-style-type: none"> - Acometimento de grandes articulações periféricas, como joelho (76%), tornozelo (50%), ombros, punhos e cotovelos; - Acometimento assimétrico e migratório; - Curso autolimitado e sem deixar sequelas; - Se há apenas artralgia, é considerado critério menor; - Resposta dramática a salicilatos; - Líquido sinovial inflamatório com leucocitose com predomínio de polimorfonucleares e bacteriologia negativa. 	
Cardite	
<ul style="list-style-type: none"> - Principal determinante do prognóstico na FR; - Pancardite (acomete os 3 folhetos), com proeminência de endocardite e valvite (que são a marca da doença), podendo manifestar-se por uma variedade de sinais e sintomas. Essas manifestações incluem sopros, cardiomegalia, falência cardíaca congestiva e pericardite. Desconforto torácico leve a moderado, dor retroesternal e atrito pericárdico são indicativos de pericardite; - Cardite leve: taquicardia sinusal, alargamento do intervalo PR, sopros discretos no foco mitral; - Cardite moderada: podem aparecer sinais de pericardite aguda, sopros exuberantes, aumento do intervalo QT; - Cardite grave: insuficiência cardíaca; sopro mais comum na cardite aguda: regurgitação mitral; - Causas de óbito: choque cardiogênico e edema agudo pulmonar; - Valva mais comumente afetada: mitra (estenose mitral, seguida da dupla lesão mitral), depois a aórtica, a tricúspide e raramente a pulmonar; - Anormalidades eletrocardiográficas: bloqueio cardíaco, incluindo dissociação atrioventricular (BAVT); - Um aspecto patognomônico da FR que ocorre em 80 a 90% dos casos de miocardite reumáticas são os nódulos de Aschoff, que representam lesões inflamatórias caracterizadas pela presença de necrose fibrinoide central cercada por histiócitos modificados. 	
Coreia de Sydenham	
<ul style="list-style-type: none"> - Desordem neurológica que se manifesta por movimentos abruptos, involuntários e desordenados. Os movimentos geralmente são mais evidentes em um lado do corpo, especialmente na face e nas extremidades, e podem ser completamente unilaterais (hemicoreia). Labilidade emocional, choro e alterações psiquiátricas podem ser observados; - As manifestações pioram como estresse emocional e costumam desaparecer durante o sono e a sedação; - Predomínio em crianças e adolescentes do sexo feminino; - Costuma ser a manifestação mais tardia do surto de FR, aparecendo após a regressão das outras manifestações da FR, meses após a infecção estreptocócica, com duração de 2 a 3 meses até 2 anos; - Não costuma deixar sequelas. 	
Nódulos subcutâneos (nódulos de Maynet)	
<ul style="list-style-type: none"> - São firmes e indolores e podem medir de 1 a 2cm de diâmetro; - São localizados mais comumente sob proeminências e próximos aos tendões, podendo ser únicos ou múltiplos; - Estão presentes por 1 ou mais semanas, mas raramente duram meses; - Em geral, aparecem após semanas da doença, usualmente entre pacientes com cardite grave; - Marcador de mau prognóstico da cardite. 	
Eritema marginado	
<ul style="list-style-type: none"> - Rash cutâneo de caráter evanescente, não pruriginoso, de coloração rosa a avermelhada, que acomete frequentemente o tronco e a porção proximal dos membros e poupa a face. Essas lesões se estendem centrifugamente, enquanto a região central é de coloração normal, de limites bem delimitados, com caráter migratório; - É a manifestação menos comum e geralmente está associada a cardite e nódulos subcutâneos; - Não deixa sequelas. 	
Febre	
<p>Em geral, surge no início do quadro, na vigência de processo inflamatório ativo.</p>	
Eletrocardiograma	
<ul style="list-style-type: none"> - Típico: alargamento do intervalo PR ou do QT; - Se houver derrame pericárdico, poderão ocorrer alterações de onda T e do segmento ST. 	
Provas de atividade inflamatória	
<p>Positividade da proteína C reativa (nas 2 primeiras semanas; primeiro a subir e a normalizar), elevação da alfa-2-globulina e das mucoproteínas (alfa-1-glicoproteína ácida) e aumento da VHS (segundo a subir, podendo normalizar com o fim da atividade reumática ou por efeito do uso de salicilatos). As mucoproteínas são consideradas o melhor exame para acompanhar a resolução do surto de FR, não sofrendo efeito dos salicilatos, corticoides ou anti-inflamatórios não esteroides.</p>	
<p>* O único sinal maior que, isoladamente, permite o diagnóstico de FR.</p>	

- Doença cardíaca reumática

A cardiopatia reumática geralmente resulta de lesão cumulativa de episódios recorrentes de FR aguda. Seu aparecimento é precoce, em geral nas 3 primeiras semanas da fase aguda, durando até por 2 meses, e manifesta-se clinicamente por insuficiência das valvas mitral e aórtica.

É a sequela mais grave da FR aguda, cerca de 10 a 20 anos após o surto inicial, sendo a principal causa de doença valvar adquirida em todo o mundo. A valva mitral é a mais acometida; em 2º lugar, a valva mitral juntamente com a aórtica. Com frequência ainda menor, ocorre isoladamente na aórtica. A estenose de valva mitral, com sopro em ruclar, é praticamente patognomônica de FR (99%).

4. Tratamento

A - Profilaxia primária ou erradicação do foco

O objetivo baseia-se no reconhecimento e no tratamento das infecções estreptocócicas, com a finalidade de prevenir o 1º surto de FR por meio da redução do contato com o estreptococo e tratamento das faringoamigdalites (no paciente que já tem a FR, é considerada profilaxia secundária). É o grande modificador do prognóstico na FR.

Recomendações para profilaxia primária		
Medicamentos/opções	Esquemas	Duração
Penicilina G benzatina	- Peso <20kg: 600.000UI IM; - Peso ≥20kg: 1.200.000UI IM.	Dose única
Penicilina V	- 25 a 50.000U/kg/d VO, 8/8h ou 12/12h; - Adulto: 500.000U, 8/8h.	10 dias
Amoxicilina	- 30 a 50mg/kg/d VO, 8/8h ou 12/12h; - Adulto: 500mg, 8/8h.	10 dias
Ampicilina	100mg/kg/d VO, 8/8h	10 dias
Em caso de alergia a penicilina		
Medicamentos/opções	Esquemas	Duração
Esterato de eritromicina	40mg/kg/d VO, 8/8h ou 12/12h (máximo 1g/d)	10 dias
Clindamicina	15 a 25mg/kg/d, 8/8h (máximo 1.800mg/d)	10 dias
Azitromicina	20mg/kg/d VO, 1x/d (máximo 500mg/d)	3 dias

B - Profilaxia secundária

Consiste na administração contínua de antibiótico específico ao paciente portador de FR prévia ou cardiopatia reumática comprovada, com o objetivo de prevenir colonização ou infecção de via aérea superior pelo EBHGA, com consequente desenvolvimento de novos episódios da doença.

Recomendações para profilaxia secundária		
Medicamentos/opções	Doses/vias de administração	Intervalos
Penicilina G benzatina	- Peso <20kg 600.000UI IM; - Peso ≥20kg 1.200.000UI IM.	21/21 dias
Penicilina V	250mg VO	12/12h
Em caso de alergia a penicilina		
Medicamentos/opções	Doses/vias de administração	Intervalos
Sulfadiazina	- Peso <30kg 500mg VO; - Peso ≥30kg 1g VO.	1x/d
Em caso de alergia a penicilina e sulfá		
Medicamentos/opções	Doses/vias de administração	Intervalos
Eritromicina	250mg VO	12/12h

Recomendações para a duração da profilaxia secundária com nível de evidência I-C

Categoria	Duração
FR sem cardite prévia	Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período
FR com cardite prévia; insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar	Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período

Recomendações para a duração da profilaxia secundária com nível de evidência I-C	
Categoria	Duração
Lesão valvar residual moderada a severa	Mínimo de 10 anos após o último episódio e até pelo menos os 40 anos ou por toda a vida
Após cirurgia valvar	Por toda a vida

C - Tratamento sintomático

Para crianças com comprometimento cardíaco, orientam-se o repouso no leito na fase aguda e a limitação das atividades físicas por períodos variáveis (1 a 6 meses), dependendo da gravidade da cardite. Diuréticos, digitálicos e restrições hídrica e sódica poderão ser necessários em casos de insuficiência cardíaca.

Anti-inflamatórios não hormonais

- Ácido acetilsalicílico 100 a 120mg/kg/d (máximo de 4g/d), diclofenaco (1mg/kg/d) ou naproxeno (10 a 20mg/kg/d);
- Para o controle da febre e da artrite, com desaparecimento dos sinais e sintomas da poliartrite migratória em 24 a 48 horas.

Corticosteroides

- Em pacientes com cardite moderada ou grave;
- Prednisona: inicialmente, em dose alta e fracionada com desmame gradual até a retirada completa da droga por volta de 12 semanas, tempo médio de duração do surto de cardite;
- A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser utilizada para o tratamento das cardites graves.

Tratamento da coreia

- Haloperidol: melhor opção terapêutica, com melhora clínica após 5 a 6 dias em média e desaparecimento dos sinais em 30 a 40 dias;
- O ácido valproico, a clorpromazina e o fenobarbital podem ser alternativas terapêuticas.

119

Gota

1. Introdução e epidemiologia

- Artrite microcristalina causada pelo depósito de cristais de monourato de sódio nos tecidos articular e periarticular, causando sinovite, e/ou em diversos tecidos, em forma de tofos relacionada à alta concentração sérica de ácido úrico (hiperuricemias) devido a hipoexcreção e/ou hiperprodução. O depósito crônico de tofos, ao longo de anos, no parênquima renal, pode causa a nefropatia por urato;
- Os pacientes mais comuns são homens entre 30 e 60 anos;
- É rara em mulheres pré-menopausadas;
- São fatores correlacionados com a hiperuricemias e com a prevalência de gota: níveis de creatinina alterados, sobrepeso ou obesidade, uso de diuréticos, hipertensão arterial, síndrome metabólica, dieta rica em carne, frutos do mar e alta frutose em alimentos ou bebidas e ingestão de álcool.

2. Fisiopatologia

- O ácido úrico corpóreo resulta do equilíbrio entre a produção (que se dá pela síntese de purinas) de origem endógena (turnover celular e síntese "de novo" de purinas) ou exógena (dieta rica em proteínas ou calorias) e a excreção de uratos pela via renal (a excreção urinária normal de ácido úrico é de 300 a 600mg/d. Valores abaixo ou acima destes podem caracterizar o indivíduo como hipoexcretor – 90% dos casos de gota – ou hiperprodutor de ácido úrico);
- Na hiperuricemias (níveis >7mg/dL no homem e >6,5mg/dL na mulher), fluidos supersaturados de ácido úrico, pH tecidual baixo, baixas temperaturas, hiperuricemias prolongada e variações abruptas na concentração sérica de ácido úrico favorecem a deposição dos cristais;

- A fagocitose por neutrófilos dos cristais depositados nas articulações leva à liberação de citocinas inflamatórias, causando a inflamação (crise de gota);
- Alterações que levam a hiperprodução (dieta, aumento do catabolismo tecidual provocado por doenças, medições ou erros inatos do metabolismo) ou hipoexcreção (doença e medicações) podem provocar hiperuricemia.

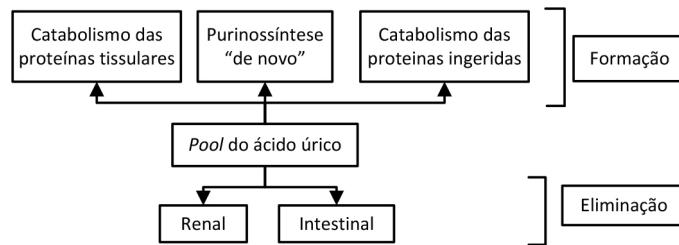


Figura 1 - Pool de ácido úrico

Alimentos hiperuricemiantes

- Ingestão total de calorias;
- Triglicérides;
- Carboidratos;
- Proteínas (aspártato, glutamina, glicina);
- Carnes vermelhas e bacon;
- Cerveja e outras bebidas alcoólicas;
- Leguminosas;
- Visceras;
- Frutos do mar;
- Fungos.

Principais causas de hipoexcreção e hiperprodução de ácido úrico

Causas de hipoexcreção

Causas endócrinas

- Obesidade;
- Hipotireoidismo;
- Cetoacidose diabética;
- *Diabetes insipidus*;
- Hiperparatiroidismo.

Drogas

- Diuréticos (tiazídicos e de alça);
- Ciclosporina;
- Etanol;
- Salicilatos em baixas doses;
- Pirazinamida;
- Etambutol;
- Laxativos.

Causas renais

- Insuficiência renal crônica;
- Desidratação;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Restrição salina;
- Doença renal policística.

Miscelânea

- Toxemia gravídica;
- Síndrome de Down;
- Sarcoidose;
- Acidose láctica.

Causas de hiperprodução	
Doenças	
- Psoríase;	
- Hemólise;	
- Policitemia vera;	
- Doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas;	
- Obesidade;	
- Glicogenoses III, V e VII;	
- Síndrome de lise tumoral;	
- Hipertireoidismo.	
Drogas	
- Etanol;	
- Varfarina;	
- Vitamina B12;	
- Ácido nicotínico;	
- Agentes citotóxicos;	
- Frutose.	
Distúrbios hereditários	
- Deficiência de HGPRT (hipoxantinaguaninafosforibosiltransferase) ou síndrome de Lesch-Nyhan;	
- Hiperprodução de PRPP (fosforibosilpirofosfato);	
- Deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase).	

3. Achados clínicos e laboratoriais

Estágios da gota	
Hiperuricemia assintomática	
- A hiperuricemia não leva ao diagnóstico degota isoladamente e não é uma doença;	
- Ácido úrico >7mg/dL em homens ou >6,5mg/dL em mulheres sem que haja artrite, tofos ou nefrolitíase pelo ácido úrico;	
- O risco de aparecimento de sintomas está relacionado ao nível e tempo de duração da hiperuricemia.	
Gota aguda intermitente	
- A crise inicial é precedida por anos de hiperuricemia assintomática;	
- Ataque de gota: dor intensa de início agudo (pico máximo entre 12 e 48 horas), com calor, edema e eritema; em geral monoarticular e, em 50% dos casos, na 1ª metatarsofalangiana (podagra), que é afetada em 90% dos gotosos;	
- Nas crises mais graves, podemos ter febre e leucocitose;	
- Os principais fatores desencadeantes são trauma local, uso de álcool, tiazídicos e hipouricemiantes;	
- Outras articulações: antepé, tornozelos, calcanhares e joelhos e, menos comumente, punhos, quirodátilos e ombros;	
- Período intercrítico: período entre os ataques que pode durar anos; mas, com o tempo, a tendência é que se tornem mais frequentes, com maior duração e envolvimento de múltiplas articulações.	
Gota tofácea crônica	
- Geralmente, após 10 anos ou mais de gata aguda intermitente, o envolvimento articular torna-se persistente, com dor articular crônica mesmo fora da crise (sem período intercrítico);	
- O acometimento poliarticular é comum nessa fase em pequenas articulações dos pés e das mãos;	
- Pode haver deformidades: desvios de eixo e tofos justa-articulares;	
- Surgem tofos, que são depósitos de urato monossódico, encontrados nas articulações, tendões, partes moles ou cartilagens;	
- Tofos ocorrem mais comumente em dedos, punhos, orelhas (local clássico), joelhos, bursa olecraniana e locais de maior pressão;	
- Os tofos podem ulcerar, liberando uma secreção pastosa;	
- Podem regredir com a terapia hipouricemante.	

Associações clínicas	
Doença renal	<ul style="list-style-type: none"> - Doença renal induzida por hiperuricemia; - Falência renal progressiva é comum entre pessoas com gata; - Nefropatia crônica por urato: deposição de cristais na medula renal, provocando albuminúria; - Nefropatia aguda por ácido úrico na síndrome de lise tumoral (precipitação de cristais nos túbulos distais e ductos coletores): insuficiência renal aguda com poliúria ou anúria; - Nefrolitíase por ácido úrico: em 50% dos pacientes com uricemia >13mg/dL. Precede os achados de gata em 40% dos pacientes. Os cálculos são radiotransparentes.

Associações clínicas	
Hipertensão	<ul style="list-style-type: none"> - Presente em 25 a 50% dos gotosos; - 2 a 4% dos pacientes com hipertensão têm gota; - A uricemias correlaciona-se diretamente com a resistência periférica e vascular renal; - Fatores como obesidade e sexo masculino também estão associados a hipertensão e hiperuricemias.
Obesidade	Mais comum em gotosos do que na população geral
Hiperlipidemia	Hipertrigliceridemia em 80% dos gotosos

Estudos atuais observaram que a maioria dos pacientes com gota pode estar em risco cardiovascular muito alto, e os calculadores tradicionais parecem subestimar a presença de placa de ateroma.

A - Radiologia

- Sem alterações nas fases iniciais;
- Na artrite aguda: aumento de partes moles.

Anormalidades ósseas e articulares após anos de doença
- São assimétricas em pés, mãos, punhos, ombros e joelhos;
- Podem ser vistos depósitos de cristais de urato articulares e periarticulares;
- Erosões presentes nas margens ósseas, pouparo a superfície articular (lesão "em saca-bocado" – Figura 2);
- Espaço articular geralmente preservado;
- Osteopenia justa-articular ausente ou mínima.



Figura 2 - Lesão erosiva tipo "saca-bocado": observar que ela está fora da cápsula articular

B - Laboratório

Achados laboratoriais

- Hiperuricemias não fornece o diagnóstico de gota. A maioria dos estados hiperuricêmicos não leva ao desenvolvimento de gota, e os níveis de urato podem estar normais durante a crise devido à precipitação tecidual;
- Aspiração do líquido sinovial ou do tofo com cristais de monourato de sódio (em forma de agulha com birrefringência negativa ao microscópio de luz polarizada) fornecem o diagnóstico de gota;
- Líquido sinovial: inflamação intensa a moderada, com predomínio de neutrófilos;
- Ácido úrico urinário de 24 horas: pode ser útil para definir o tipo de paciente (hipoexcretor ou hiperprodutor) e, por conseguinte, o tipo de tratamento. Excreção de ácido úrico maior do que 800mg/d sugere hiperprodução de ácido úrico, e menor do que 300mg/d sugere hipoexcreção;
- Clearance de ácido úrico: pode ser mais preciso do que a medida absoluta da uricosúria de 24 horas para determinar hipoexcreção ou hiperprodução de ácido úrico. O valor normal gira em torno de 8mL/min. É calculado a partir das concentrações sérica e urinária de ácido úrico e do volume urinário.

Em caso de monoartrite aguda com líquido punctionável, é mandatório colher material para cultura e coloração para bactérias, a fim de excluir artrite séptica, celularidade e pesquisa de cristais. Embora os cristais de monourato de sódio façam diagnóstico de gota, não excluem a coexistência de infecção. Deve-se iniciar antibioticoterapia empírica até que a infecção seja afastada.

4. Tratamento

Tratamento dagota aguda

- Iniciar medicações o mais precocemente possível para o controle da dor e dos sintomas associados;
- Drogas de escolha: anti-inflamatórios não hormonais quando não há contraindicações ao seu uso;
- Opções se anti-inflamatório não esteroide contraindicado: corticosteroides (geralmente, prednisona 20 a 40mg/d por 3 a 7 dias ou corticoide intramuscular de depósito) e colchicina (0,5mg até 3x/d devido a efeitos colaterais, em especial diarreia);
- Colchicina: inibe a migração e a ativação de leucócitos, mas não reduz os níveis de ácido úrico. A dose preconizada é de 0,5mg a cada 6 a 8 horas. Efeito colateral gastrintestinal, em especial diarreia.

Observação: não se devem introduzir, alterar ou suspender medicações hipouricemiantes na vigência de crise aguda de gota.

Tratamento da hiperuricemia (profilaxia de novas crises)

- Dieta: controlar rigorosamente a ingestão de álcool e evitar alimentos ricos em purinas;
- Evitar, se possível, drogas associadas ao aumento da produção ou à redução da excreção de ácido úrico;
- Colchicina profilática: deve ser mantida na dose diária de 0,5mg/d até 6 meses após a normalização da uricemia e a ausência de crise de gota;
- Pacientes hipoexcretores: probenecida; benzobromarona (agente uricosúrico), na dose de 25 a 200mg/d. Requer monitorização da uricosúria (evitar níveis >800mg/d) e deve ser usada com cautela se há litíase urinária (alcalinização);
- Pacientes hiperprodutores: allopurinol (inibidor da xantina oxidase), na dose usual de 300mg/d (máxima de 800mg/d). Pode causar reações de hipersensibilidade (*rash* cutâneo, eosinofilia) e requer monitorização de toxicidade hematológica e hepática, bem como correção de dose em caso de insuficiência renal. Pode também ser usado isoladamente com sucesso em pacientes hipoexcretores. Objetiva-se manter o ácido úrico abaixo de 6mg/dL;
- Hiperuricemia assintomática: tratamento controverso e não consensual geralmente feito quando os níveis de uricemia são >9mg/dL, se houver hiperuricosúria, ou em circunstâncias específicas (exemplo: síndromes de lise tumoral e nefrolitíase).

120

Síndromes reumáticas dolorosas regionais

1. Introdução

Trata-se de um grupo de doenças musculoesqueléticas heterogêneas, cujas origens são múltiplas, acometendo estruturas periarticulares, especialmente tendões e bursas, em diversas partes do corpo.

2. Ombro

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no ombro

Distúrbios do manguito rotador	- Síndrome do impacto: causa mais comum de dor no ombro; provocada pela compressão do manguito rotador e/ou da bursa subacromial entre a cabeça do úmero e o acrônio, por edema em caso de tendinite, osteófitos da articulação acromioclavicular, anatomia variável do processo coracoide ou rotação de tendões;
	- A maioria ocorre em jovens e está associada à tendinite do supraespinhoso, além de infraespinal e subescapular;
	- Principal achado: dor do ombro à abdução passiva, entre 60° e 120° (arco doloroso) – sinal do impacto: teste de Neer – o paciente eleva os braços estendidos com os polegares voltados para baixo e sentirá dor; e teste do impacto de Hawkins: o paciente realiza a rotação interna do braço em flexão anterior e com cotovelo fletido a 90° – é positivo se dor;
	- Teste do impacto: injeta-se lidocaína no espaço subacromial; o teste é positivo se a dor desencadeada ao sinal do impacto é aliviada ou desaparece;
	- Tratamento: repouso articular, orientação sobre preservação de energia e situações que pioram a dor e exercícios de fortalecimento (quando tolerados). Anti-Inflamatório Não Hormonal (AINH) por um curto período de tempo; infiltração de corticoide no espaço subacromial pode ser utilizada.

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no ombro	
Tendinite bicipital	<ul style="list-style-type: none"> - Raramente ocorre isolada; frequentemente se associa à síndrome do impacto; - Manifesta-se por dor na região anterior do ombro, com dificuldade de supinar o antebraço ou de fletir o ombro acometido; - Exame físico: dor à palpação da goteira bicipital e supinação do antebraço contrarresistência (sinal de Yergason), flexão do ombro contrarresistência (teste de Speed) ou extensão do ombro; - Tratamento: o mesmo para o tratamento de tendinites do manguito rotador; infiltração de corticoide ao redor da bainha tendínea pode ser utilizada. Nunca se deve injetar o corticoide dentro do tendão.
Capsulite adesiva ou ombro congelado	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da amplitude de movimento ativo e passivo do ombro, em todos os planos, com dor às tentativas de movimentação; - Provocada pelo espessamento e pela contratura da cápsula articular, com redução do volume da articulação glenoumbral; - Rara antes dos 40 anos; - Pode ser secundária a problemas no ombro (artrite inflamatória, trauma) e diabetes; muitos casos idiopáticos; - Benigna, autolimitada, com resolução espontânea em 1 a 2 anos, mas com limitação nas amplitudes de movimentos do ombro; - Artrografia ou artrorressonância ajudam a confirmar o diagnóstico: redução de volume da cápsula articular do ombro; - Tratamento: Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs), fisioterapia e infiltração de corticoide na articulação glenoumbral. Casos refratários: tratamento cirúrgico e, ainda, injeção de grande volume de salina para tentar desbloqueio.
Síndrome do desfiladeiro torácico	<ul style="list-style-type: none"> - Compressão do plexo braquial e da artéria e da veia subclávias quando essas estruturas passam pelo desfiladeiro torácico, formado por clavícula, 1ª costela torácica e músculos escalenos anterior e médio; - Sintomas neurológicos predominantes: paresia, dor e parestesia, com irradiação para pescoço, ombro, braço e mão, especialmente para o 4º e o 5º quirodáctilos; pioram com esforço; fraqueza e atrofia em fases avançadas; - Sintomas vasculares: alterações na coloração da pele, mudanças de temperatura e fenômeno de Raynaud; - Diagnóstico de exclusão: exame neurológico e avaliação arterial e venosa cuidadosos; - Testes diagnósticos: Adson e hiperabdução dos ombros; raio x: avalia costelas cervicais, processo transverso de C7 e exostoses ósseas; testes de velocidade de condução nervosa: geralmente inconclusivos; angiograma ou venograma pode ser realizado em casos de compressão arterial ou venosa; - Tratamento conservador: orientação de boa postura; alongamento dos músculos escalenos e peitoral pode ser benéfico.

3. Cotovelo

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no cotovelo	
Bursite do olécrano	<ul style="list-style-type: none"> - Causada por trauma mínimo, doença crônica ou inflamatória, como artrite reumatoide, gota ou infecção por <i>S. aureus</i>; pode haver infecção numa bursa previamente acometida cronicamente por outra doença; - Caracterizada por edema e dor à palpação, mas a dor pode ser discreta e os movimentos preservados; - Tratamento: aspiração isolada, infiltração de corticoide local, proteção contra trauma. Tratamento da doença de base, se houver. Em casos de infecção: antibióticos intravenosos com ação contra <i>S. aureus</i>.
Epicondilite lateral ou cotovelo de tenista	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da entese do tendão extensor, comum na sua inserção no epicôndilo lateral; - Comum entre quem faz uso excessivo dos braços (supinação e/ou dorsiflexão do punho); - Caracterizada por dor localizada à palpação do epicôndilo lateral; - Manobras para avaliação: extensão do punho contra a resistência (manobra de Cozen) e supinação do punho contra a resistência (manobra de Mill), com o cotovelo em extensão; - Tratamento: repouso, crioterapia (gelo local), órteses, AINHs e infiltração de corticoide tópico.
Epicondilite medial ou cotovelo de golfista	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da entese do tendão flexor radial do carpo na sua inserção no epicôndilo medial; - Também comum em pessoas que fazem uso excessivo dos braços (movimentos forçados de pronação e/ou flexão palmar do punho); - Dor localizada no epicôndilo medial, desencadeada à palpação; - Manobras para avaliação: flexão palmar e pronação do punho contrarresistência, positivas quando desencadeiam ou exacerbam dor no epicôndilo medial; - Tratamento: similar ao da epicondilite lateral.

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no cotovelo	
Encarceramento do nervo ulnar	<ul style="list-style-type: none"> - Acometimento do nervo ulnar na altura do cotovelo, que produz paralisia e parestesia no 5º quirodátilo, na porção medial do 4º dígito e no cotovelo; em casos avançados, há atrofia; - Dor desencadeada quando o nervo ulnar é comprimido ou à percussão do nervo ulnar (sinal de Tinel); - Causas: compressão externa devida ao tipo de ocupação, compressão durante anestesia, trauma, repouso prolongado, fraturas e artrites inflamatórias; - Tratamento: evitar compressão do cotovelo e flexões repetitivas. Cirurgia em casos refratários.

4. Punho e mão

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no punho e na mão	
Cisto sinovial	<ul style="list-style-type: none"> - Tem origem na articulação ou no tendão, mais comumente no dorso do punho; - Causa desconhecida, mas que pode desenvolver-se após trauma ou extensão prolongada do punho; - Sinal: edema cístico; grandes cistos podem provocar desconforto durante a extensão do punho; - Tratamento: aspiração do fluido com agulha grossa, com ou sem infiltração com corticoide, órteses. Cirurgia para casos graves.
Tenossinovite de DeQuervain	<ul style="list-style-type: none"> - Resultante de atividades repetitivas de movimentos de pinça; - Processo inflamatório dos tendões e das bainhas sinoviais dos músculos abdutor longo e extensor curto do polegar; - Sintomas: dor, aumento de temperatura local e, ocasionalmente, edema na localização do processo estiloide do rádio; - Manobra diagnóstica: teste de Finkelstein – com o punho cerrado e o polegar fletido, o paciente faz o desvio ulnar forçado do punho, desencadeando muita dor em caso de tenossinovite; - Tratamento: uso de órteses, crioterapia, infiltração local de corticoide e AINHs.
Síndrome do túnel do carpo	<ul style="list-style-type: none"> - Causa mais comum de parestesia nas mãos; - Compressão do nervo mediano dentro do túnel do carpo, formado pelos ossos do carpo (base do túnel) e pelo ligamento transverso do carpo (teto do túnel); - Causas: gravidez, trauma, lipoma, infecção (tuberculose, coccidioidomicose, esporotricose), doenças inflamatórias (artrite reumatoide, gota, pseudogota), hipotireoidismo, acromegalia; - Acometimento bilateral: comum em doenças sistêmicas; - Sintomas: dor em queimação e/ou formigamento nas mãos, desde o 1º quirodátilo até a metade radial do 4º quirodátilo, que pioram à noite e melhoram com movimento; - Manobras: teste de Phalen (segurando as mãos com os punhos em flexão de 90° durante 1 minuto, nota-se parestesia típica); sinal de Tinel (positivo quando a digitopercessão do nervo mediano desencadeia "choque" no território de ineração); - Fraqueza e atrofia tênar: podem ser observadas em casos crônicos; - Eletroneuromiografia: pode confirmar o diagnóstico; - Tratamento: órteses de punho, AINHs e infiltrações locais de corticoide. Em caso de falha desse tratamento ou de grave acometimento motor à eletroneuromiografia ou com atrofia tênar: cirurgia; tratar doença de base associada.
Dedo "em gatilho"	<ul style="list-style-type: none"> - Tenossinovite estenosante do tendão flexor superficial do dedo; dificuldade de extensão de 1 ou mais dedos após flexão máxima, com dor e, com ou sem ajuda, desprendimento súbito do dedo, percebendo-se um "estalido". A flexão do dedo é realizada sem dificuldade; o 3º e 4º quirodátilos são os mais acometidos; - Prevalência maior entre mulheres; - Causas: artrite reumatoide, <i>diabetes mellitus</i>, hipotireoidismo, trauma e infecções; - Tratamento: redução das atividades manuais, fisioterapia, órteses, AINHs, colchicina e infiltração local com corticoide. Cirurgia para pacientes não responsivos.
Contratura de Dupuytren	<ul style="list-style-type: none"> - Espessamento e encurtamento da fáscia palmar; - Diagnóstico clínico: espessamento típico e formação de um cordão fibroso na fáscia palmar; - Dedos mais acometidos: 5º, 3º e 2º quirodátilos; - Causa desconhecida. Alguns pacientes podem ter associadas fasciite plantar, doença de Peyronie e formação de nódulos tendíneos. Há associação a alcoolismo, epilepsia, uso de anticonvulsivantes e <i>diabetes mellitus</i>; - Tratamento: calor, alongamento, colchicina e injeções intralesionais de corticoide. A fasciotomia é efetiva em muitos casos. A recorrência dos casos é comum.

5. Quadril

Síndromes reumáticas associadas a dor no quadril	
Bursite trocantérica	- Inflamação da bursa trocantérica;
	- Condições associadas: osteoartrite do quadril, discrepância no comprimento dos membros e escliose;
	- Sintoma: dor na região lateral do quadril, sobre a área do trocânter e na porção lateral da coxa, que piora ao caminhar e quando o paciente se deita em decúbito lateral sobre o lado afetado;
	- Manobra diagnóstica: palpação da área do trocânter com localização do ponto de maior dor. A dor piora com rotação externa e abdução contrarresistência; diagnóstico diferencial com tendinite do glúteo médio;
	- Tratamento: infiltração local com corticoide, gelo local, AINHs, perda de peso e alongamento da musculatura (glúteo médio e trato ileotibial).
Bursite isquiática ou nádega de tecelão	- Causas: trauma, tempo prolongado na posição sentada;
	- Sintoma: dor desencadeada quando o paciente senta ou abaixa, que pode irradiar para as regiões lombar e glútea; dor à palpação da tuberosidade isquiática;
	- Tratamento: uso de almofadas, AINH, fisioterapia, gelo local e infiltrações com corticoide.
Síndrome do piriforme	- Compressão do nervo isquiático por contratura do músculo piriforme;
	- Sintoma: dor na região glútea, com irradiação para a perna, como uma ciatalgia, mas sem raiz individual acometida e sem manobra de Lasègue positiva;
	- Mulheres são mais acometidas;
	- Diagnóstico: palpação dolorosa do músculo piriforme superficialmente ou ao exame retal ou vaginal; dor à rotação interna do quadril contrarresistência;
	- Tratamento: infiltração cuidadosa de lidocaína e corticoide, fisioterapia para alongar o piriforme, AINH.
Meralgia parestésica	- Compressão do nervo cutâneo lateral da coxa (L2-L3);
	- Sintomas: dor em queimação, associada a parestesia na porção anterolateral da coxa, que piora com a extensão e a abdução desta, ficar em pé por tempo prolongado ou andar. Sentar-se alivia os sintomas;
	- Condições associadas: diabetes, gravidez, roupa apertada, cinto apertado e obesidade;
	- Estudos de condução nervosa: podem confirmar o diagnóstico;
	- Tratamento: perda de peso, correção da postura, remover cintos e roupas apertadas e injeção local com corticoide.

6. Joelho

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no joelho	
Cisto poplíteo ou "cisto de Baker"	<ul style="list-style-type: none"> - Cisto sinovial que se origina de uma herniação da membrana sinovial da articulação femorotibial, que dissecava os tecidos moles de menor pressão; geralmente, localizado na cabeça medial do músculo gastrocnêmio; - Geralmente secundário a uma artropatia do joelho que aumenta a pressão do líquido sinovial (artrite reumatoide, osteoartrite); - Assintomático, mas que pode levar à sensação de plenitude poplítea e ser visto ou palpado com o paciente em pé; - Diagnóstico: clínico com protuberância cística poplítea, ultrassonografia com Doppler; ressonância magnética; - Pode haver rotura, com quadro agudo de dor, edema e hiperemia na panturrilha, podendo simular tromboflebite ou trombose venosa profunda. A ultrassonografia com Doppler afasta a trombose venosa profunda e releva as paredes murchas do cisto, o conteúdo heterogêneo (pelo sangramento) e o edema de partes moles; - Tratamento: injeção de corticoide dentro da articulação do joelho que chega ao cisto pelo fluxo do líquido sinovial. Tratar a doença de base para evitar recorrência. No caso de rotura, o tratamento é sintomático, com repouso, AINHs e analgésicos.

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no joelho	
Bursite anserina	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da bursa anserina (entorse do grátil, sartório e semitendíneo – “pata de ganso”), na porção medial do joelho, 1 a 2cm abaixo da linha articular; - Dor à palpação da porção medial e inferior do joelho, em pessoas acima do peso, mulheres de meia-idade e com osteoartrite de joelhos; - Diagnóstico: dor à palpação da bursa e alívio após injeção local de lidocaína; - Tratamento: repouso, injeção de corticoide e alongamento da musculatura adutora e do quadríceps.
Bursite pré-patelar	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação da bursa pré-patelar; pode ser infecciosa, sobretudo por <i>S. aureus</i>, caracterizando uma bursite séptica; - Causas: trauma, frequentemente pelo costume de ajoelhar-se; - Sintomas: dor e edema na porção anterior da patela; a dor geralmente é leve, exceto quando pressão é exercida sobre a patela; - Tratamento: em caso de sinais flogísticos intensos, puncionar o líquido da bursa e realizar microscopia e cultura, para afastar bursite séptica, que requer antibióticos injetáveis; AINH, injeção de corticoide; fisioterapia; - Se não houver infecção, repouso, gelo local e infiltração com corticoide.
Paratendinite patelar ou “tendinite do saltador” ou jumper’s knee	<ul style="list-style-type: none"> - Atinge predominantemente atletas corredores e saltadores; - Sintoma: dor no tendão patelar; - Tratamento: repouso, AINHs, gelo local e alongamento muscular; - Evitar infiltração local de corticoide (risco de rotura do tendão).

7. Tornozelo e pé

Síndromes reumáticas relacionadas a dor no tornozelo e no pé	
Paratendinite do tendão de aquiles	<ul style="list-style-type: none"> - Resulta de trauma, mas também de condições inflamatórias como espondilite anquilosante, artrites reativas, gota, artrite reumatoide e pseudogota; - Sintomas: dor e edema no tendão de aquiles e na sua inserção; - Tratamento: AINHs, repouso, correção dos calçados e palmilhas; - Evitar infiltração local de corticoide (risco de rotura do tendão); - Lembrar que esse tendão não tem bainha sinovial, mas é envolto pelo paratendão, assim como o tendão patelar.
Fascite plantar	<ul style="list-style-type: none"> - Entesite da inserção da fáscia plantar no calcâneo, de maior frequência em pessoas entre 40 e 60 anos; - Causas: trauma, uso excessivo (atletas), caminhadas prolongadas ou uso de calçados inapropriados (totalmente retos ou salto alto), ou secundárias a espondiloartropatias soronegativas (espondilite anquilosante, artrites reativas, artrite psoriásica); - Sintomas: dor localizada na porção inferior e medial do calcanhar, em queimação, lacinante, pior pela manhã, quando o paciente se levanta e põe o pé no chão, muito dolorosa à palpação; - Tratamento: repouso, AINHs, uso de palmilhas e alongamento; fisioterapia; - Infiltariação local com corticoide.
Síndrome do túnel do tarso	<ul style="list-style-type: none"> - Compressão do nervo tibial posterior no túnel do tarso (na região posteroinferior ao maléolo medial, por onde passam os flexores dos dedos, superiormente delimitado pelo retináculo dos flexores); - Causas: trauma, hálux valgo, hipermobibilidade com valgismo do retrópê e fatores ocupacionais; - Sintomas: parestesia e dor em queimação nos pododáctilos e na sola do pé a partir do maléolo medial, pior à noite. O sinal de Tinel pode ser positivo por meio da percussão na porção posteroinferior ao maléolo medial; - Tratamento: correção dos sapatos e infiltração com corticoide no túnel do tarso; descompressão cirúrgica frequentemente necessária.
Neuroma de Morton	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatia compressiva do nervo interdigital; - Sintomas: parestesia e queimação entre o 3º e o 4º dedos, que pioram com caminhadas e com a posição na ponta dos pés; dor à palpação da 3ª e da 4ª cabeça dos metatarsos; - Tratamento: infiltração local com corticoide ou excisão do neuroma.

121

Fibromialgia

1. Introdução e epidemiologia

- Síndrome não inflamatória e não degenerativa caracterizada por dor musculoesquelética crônica (superior a 3 meses) associada à presença de uma série de pontos dolorosos específicos no corpo e a sintomas gerais inespecíficos, como fadiga, dores difusas crônicas, distúrbios do sono, distúrbios do humor (depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade), insônia e/ou sono não reparador, doenças do colágeno, síndrome da fadiga crônica, síndrome do cólon irritável, cefaleia, parestesias e outras síndromes dolorosas crônicas;
- Atinge de 2 a 5% da população geral: 75% são mulheres, a maioria entre 30 e 50 anos.

2. Etiopatogenia

- Etiologia desconhecida, com fator genético que se manifesta a partir de exposição a fatores ambientais (trauma, estresse emocional, infecções, distúrbios endocrinológicos);
- Alterações na percepção da dor por amplificação central dos estímulos e amplificação periférica, pelo desbalanceamento entre substâncias pró-nociceptivas (que amplificam a dor) e antinociceptivas (que a diminuem);
- Nível aumentado de substância P (pró-nociceptiva) nos grânulos dos nervos sensoriais, com possível comprometimento de vias antinociceptivas serotonérígicas e noradrenérgicas.

A - Achados clínicos

Queixas

- Dor difusa e crônica (sintoma cardinal), nos 4 quadrantes do corpo, em queimação ou em peso, de moderada a intensa, podendo chegar a insuportável;
- Artralgias e dor muscular, frequentemente de início axial e disseminação por todo o corpo;
- Fadiga (principalmente ao acordar), dificuldade para dormir e sono não reparador;
- Cefaleia (em 70%), fenômeno de Raynaud, frio excessivo, vertigens, boca e olhos secos, sensação de inchaço no corpo, dificuldade de concentração, parestesias com exame neurológico normal;
- Ansiedade e depressão frequentes.

Exame físico

- Bom estado geral, sem evidência de doença sistêmica, de anormalidades articulares ou de achados neurológicos;
- O único achado, ao exame físico, é a presença de *tender points* ou pontos dolorosos (pelo menos 11 em 18);
- A presença de tendinites ou bursites não exclui o diagnóstico.

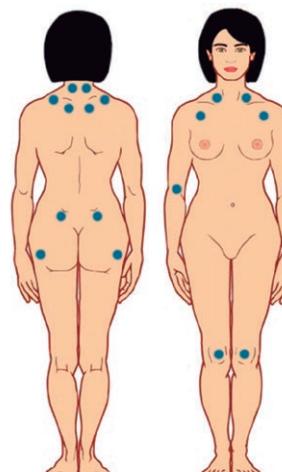


Figura 1 - Localização dos 18 pontos dolorosos da fibromialgia

Descrição dos 9 pares de pontos dolorosos da fibromialgia

- 1- Occipital: na inserção no músculo suboccipital.
- 2 - Cervical baixo: na projeção anterior do processo transverso de C5.
- 3 - Trapézio: no ponto médio da borda superior do músculo trapézio.
- 4 - Supraespinal: acima da escápula, na borda medial.
- 5 - Espaço intercostal: 2ª junção costocondral.
- 6 - Epicôndilo lateral: 2cm distalmente ao epicôndilo lateral.
- 7 - Glúteo: quadrante lateral superior.
- 8 - Grande trocânter: proeminência trocantérica posterior.
- 9 - Joelho: na porção medial da interlinha articular.



B - Exames

- São úteis para excluir outras condições: sorologia para hepatites B e C e HIV, hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, eletroforese de proteínas, transaminases, creatinofosfoquinase (CPK), fator antinúcleo (FAN), hormônio tireoestimulante (TSH), cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, urina I e 25-hidroxivitamina D;
- Na ausência de comorbidades, todos os exames laboratoriais e radiológicos são normais.

C - Diagnóstico

Critérios diagnósticos (American College of Rheumatology, 1990)	
Crítario diagnóstico	Dor difusa por 3 meses, envolvendo as extremidades superiores e inferiores, os lados direito e esquerdo, assim como o esqueleto axial; com 11 dos 18 pontos dolorosos (<i>tender points</i>) à digitopressão; ausência de doença subjacente que possa justificar os sintomas
Diagnóstico diferencial	Síndrome da dor miofascial (localizada, parestesias, pontos-gatilho/ <i>trigger points</i> – desencadeiam a dor quando palpados; tratamento: alongamento, frio e calor local e/ou anestesia local); síndrome da fadiga crônica (associada a depressão ou fibromialgia em 70% dos casos; caracterizada por fadiga que não melhora com o repouso; além de 4 ou mais dos seguintes sintomas: febre baixa, mialgias, dor de garganta, disfunção cognitiva, sono não reparador, fraqueza muscular, poliartralgia sem artrite, adenopatia dolorosa cervical ou axilar); polimialgia reumática; artrite de células reumáticas; polimiosite; miopatias endócrinas (hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal) ou por álcool; neoplasias e efeito colateral de drogas (corticoides, cimetidina, estatinas, fibratos)

Novos critérios diagnósticos (American College of Rheumatology, 2010)

Um paciente preenche os critérios diagnósticos para a fibromialgia caso tenha as 3 condições a seguir:

1 - Índice de Dor Generalizada (IDG) ≥ 7 e Escala de Severidade dos Sintomas (ESS) ≥ 5 ou IDG entre 3 e 6 com ESS ≥ 9 .

2 - Os sintomas estão presentes em um nível similar por pelo menos 3 meses.

3 - O paciente não tem doença que poderia explicar a dor.

Determinação do IDG e da ESS

I - IDG: anote o número de áreas onde o paciente sentiu dor na última semana.

Em quantas áreas o paciente teve dor?

O escore varia entre 0 e 19.

1 - () Cintura escapular esquerda

2 - () Cintura escapular direita

3 - () Braço esquerdo

4 - () Braço direito

5 - () Antebraço esquerdo

6 - () Antebraço direito

7 - () Quadril (nádega, trocânter) esquerdo

8 - () Quadril (nádega, trocânter) direito

9 - () Coxa esquerda

10 - () Coxa direita

11 - () Perna esquerda

12 - () Perna direita

13 - () Mandíbula esquerda

14 - () Mandíbula direita

15 - () Tórax

16 - () Abdome

17 - () Pescoço

18 - () Dorso

19 - () Lombar

Determinação do IDG e da ESS

II - ESS:

- A - Fadiga ()
- B - Sono não reparador ()
- C - Sintomas cognitivos ()

Para cada um dos 3 sintomas anteriores, indicar o nível de severidade na última semana usando a seguinte escala:

0 = sem problemas

1 = problemas leves ou suaves; geralmente suaves ou intermitentes

2 = problemas moderados ou consideráveis; presentes frequentemente e/ou num nível moderado

3 = problemas severos, persistentes, contínuos, afetando as atividades da vida diária

- D - Sintomas somáticos ()

Com relação aos sintomas somáticos, usar a seguinte escala:

0 = sem sintoma

1 = poucos sintomas

2 = número moderado de sintomas

3 = grande número de sintomas

A ESS é a soma da severidade dos 3 sintomas (fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos) com a quantidade (severidade) dos sintomas somáticos em geral.

O escore final fica entre zero e 12.

Os sintomas somáticos que podem ser considerados são: dores musculares, síndrome do cólon irritável, fadiga/cansaço, problemas de raciocínio e memória, fraqueza muscular, cefaleia, dor e cólicas abdominais, dormência e formigamento, vertigens, insônia, depressão, obstipação, dores no abdome superior, náuseas, nervosismo, dor torácica, visão turva, febre, diarreia, boca seca, coceira, fenômeno de Raynaud, zumbido, vômitos, dor precordial, úlceras orais, perda ou mudança de paladar, olhos secos, perda de fôlego, perda de apetite, rash, sensibilidade ao sol, dificuldades auditivas, perda de cabelo, poliúria e espasmos vesicais.

Fonte dos critérios diagnósticos: Arthritis Care & Research (vol. 62, nº 5, maio de 2010, p. 600-610) do American College of Rheumatology.

3. Tratamento

Objetivos

Alívio da dor, melhora da qualidade do sono, manutenção ou restabelecimento do equilíbrio emocional, melhora do condicionamento físico e da fadiga (controle de sintomas, não cura)

Não farmacológico

- Educação do paciente;
- Exercícios físicos: condicionamento físico aeróbico, alongamentos (principalmente da cadeia muscular posterior) e fortalecimento muscular; hidroginástica, natação, caminhada;
- Acupuntura: resultados controversos; massoterapia: pode ser tentada em crises álgicas mais intensas;
- Tratamento de fatores emocionais e, se necessário, suporte psicológico. Idealmente, psicoterapia cognitivo-comportamental.

Farmacológico

- Antidepressivos tricíclicos (ADTs): são as drogas de escolha, promovendo analgesia periférica e central. Aumentam a duração da fase 4 do sono, melhoram os distúrbios do sono e diminuem as alterações de humor. A droga mais utilizada é a amitriptilina, na dose de 12,5 a 50mg/d, antes de deitar; nortriptilina também é indicada;
- Relaxantes musculares de ação central: ciclobenzaprina, 5 a 30mg antes de deitar;
- Bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina: fluoxetina em doses superiores a 40mg/d, principalmente em associação a ADTs; sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram isoladamente não foram recomendados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR);
- Bloqueadores da recaptação de serotonina e adrenalina: recomendados por reduzirem a dor e frequentemente melhorarem a capacidade funcional (duloxetina, 60 a 120mg/d, e milnaciprana; sem consenso sobre venlafaxina);
- Neuromoduladores: pregabalina e gabapentina, sendo o primeiro o mais eficaz em reduzir a dor. O topiramato não foi recomendado;
- Zopiclona e zolpidem: recomendados no tratamento dos distúrbios do sono da fibromialgia;
- Analgésicos simples e opioides leves: também podem ser considerados para o tratamento da fibromialgia, ao contrário dos opioides potentes, não recomendados. O tramadol foi recomendado, e sua associação ao paracetamol foi considerada efetiva;
- Antiparkinsoniano (pramipexol): recomendado para redução da dor e distúrbios do sono, sendo indicado na presença da síndrome das pernas inquietas;
- Benzodiazepínicos, anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides: não devem ser utilizados.

122

Osteoporose

1. Definição

Osteoporose, um distúrbio esquelético silencioso, é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas. Suas complicações clínicas incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. A Organização Mundial da Saúde define a osteoporose com base na densitometria óssea:

- Em mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos:
 - Osteoporose: escore T (desvio-padrão em relação à população jovem do mesmo sexo) $\leq -2,5$;
 - Osteopenia: escore T ≤ -1 e $> -2,5$.
- Em mulheres na pré-menopausa e homens com menos de 50 anos:
 - Osteoporose: escore Z (desvio-padrão em relação à população de mesma idade e sexo) ≤ 2 e com fatores de risco para fraturas ou causas secundárias de perda óssea, como corticoterapia, hipogonadismo ou hiperparatireoidismo;
 - Não se aplica o termo "osteopenia" para essa população.

2. Epidemiologia

A osteoporose acomete mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, cerca de 5 a 10 milhões no Brasil. É de 3 a 8 vezes mais comum no sexo feminino e atinge 15 a 25% de todas as mulheres após a menopausa, aumentando sua prevalência com a idade (1/3 entre 60 e 70 anos, 2/3 em >80 anos). O impacto da doença está no aumento do risco relativo de fraturas nos portadores de osteoporose comparados à população normal. Fratura por fragilidade é definida como sendo aquela fratura que ocorre após uma queda da própria altura ou menos, sem traumas maiores.

3. Fisiopatologia

O crescimento e a manutenção da integridade e da função ósseas dependem de constante remodelação. Duas células são as principais envolvidas nesse processo: os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, e os osteoblastos, responsáveis pela formação óssea. O processo de remodelação ocorre, simplificadamente, do seguinte modo:

- **Reabsorção óssea:** o ciclo de remodelação óssea começa com a geração dos osteoclastos, que são células hematopoéticas, sua ativação e recrutamento a um sítio específico na superfície óssea. Os osteoclastos ativos removem a matriz mineral óssea na superfície do osso, formando uma cavidade no osso trabecular e um túnel no osso cortical. Essa fase é estimulada pela ligação do RANKL – sistema receptor ativador do fator nuclear kappa B – (produzido pelos osteófitos e osteoblastos) ao seu receptor na membrana do osteoclasto. A duração dessa fase é de cerca de 2 a 3 semanas;
- **Reversão:** quando a cavidade atinge certa profundidade, o processo de reabsorção é interrompido. Aparecem células mononucleares, que formam uma superfície com o intuito de prevenir erosões adicionais e preparar o local para a ação dos osteoblastos. A osteoprotegerina, produzida pelos osteoblastos, é importante nessa fase e age inibindo a ligação do RANKL ao seu receptor nos osteoclastos; essa fase dura 4 a 5 semanas;
- **Formação:** ondas sucessivas de osteoblastos ligam-se ao osso na cavidade reabsortiva e, por ação de mediadores hormonais (IGF-1, TGF-beta), começam a formação de osso novo. Esse processo é seguido por um longo período de descanso com pouca atividade celular na superfície óssea. Todo esse período possui duração de até 4 meses.

Quando ocorre desequilíbrio entre formação e reabsorção ósseas, por hiperatividade dos osteoclastos ou como resultado da disfunção dos osteoblastos, poderemos ter osteoporose.

Portanto, podemos observar 2 diferentes tipos de osteoporose, conforme o principal mecanismo fisiopatológico envolvido:

A - Osteoporose de alta remodelação

A reabsorção óssea predomina como fator etiológico.

O principal exemplo de osteoporose de alta remodelação é a osteoporose pós-menopausa, cujo mecanismo fisiopatológico não está completamente esclarecido. Porém, existem evidências de que, na menopausa, ocorre um aumento de citocinas indutoras da reabsorção óssea, como IL-1, IL-6 e TNF, assim como o aumento da produção de prostaglandinas, levando a menor produção de osteoprotegerina e maior síntese de RANKL pelo osteoblasto.

A perda óssea associada a deficiência estrogênica ocorre principalmente nos primeiros 10 anos pós-menopausa (chegando a perdas de massa óssea de 2 a 10% por ano nesse período). Tipicamente, o risco de fratura em punho aumenta significativamente já a partir dos 50 anos. Já o risco de fratura vertebral (a mais comum) se eleva 15 a 20 anos após a menopausa, e o de fratura de quadril, após os 70 anos.

B - Osteoporose de baixa remodelação

A diminuição da formação óssea predomina como fator etiológico.

A osteoporose senil é um exemplo. Nesse caso, observa-se diminuição da atividade osteoblástica com a idade, acarretando desequilíbrio entre a atividade osteoblástica e a osteoclastica, com consequente perda óssea. Um fator importante é a diminuição da capacidade do rim de produzir a forma ativa de vitamina D, a 1,25-OH-D3, com diminuição da absorção intestinal de cálcio e elevação (secundária) da secreção de PTH, aumentando a reabsorção óssea. Esse tipo de osteoporose também tem predomínio no sexo feminino, embora mais discreto (2:1).

4. Classificação

Osteoporose primária	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática; - Juvenil ou do adulto jovem; - Involutiva (provocada pelo envelhecimento): <ul style="list-style-type: none"> · Pós-menopausa; · Senil.
Osteoporose secundária	<ul style="list-style-type: none"> - Transtornos: <ul style="list-style-type: none"> · Endocrinológicos (hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo, deficiência de GH, deficiência de vitamina D, hipercalcúria idiopática e <i>diabetes mellitus</i>); · Gastrintestinais (doença celíaca, má absorção por cirurgias gastrintestinais); · Reumatológicos (artrite reumatoide); · Imunológicos. - Neoplasias (mieloma múltiplo, leucemias); doenças linfoproliferativas; - Imobilização; - Medicações (corticosteroides, anticonvulsivantes, álcool, lítio, ciclosporina e anticoagulantes).

A forma mais comum de osteoporose secundária é a medicamentosa, decorrente do uso de glicocorticoides em doses suprafisiológicas (>5mg/d de prednisona, ou equivalente, por mais de 3 meses). O efeito destes ocorre principalmente na formação óssea por apoptose prematura dos osteoblastos, mas também há aumento na reabsorção, com impacto maior no osso trabecular.

5. Fatores de risco

O principal fator de risco é a história familiar: 60 a 70% das mulheres que desenvolvem osteoporose são descendentes de mães com história clínica de fraturas vertebrais ou de colo de fêmur.

Mulheres após os 50 anos apresentam risco de fratura vertebral ou de quadril 3 vezes maior e de fratura de punho 6 vezes maior do que os homens da mesma faixa etária. Caucasicas e asiáticas apresentam risco maior do que negras e hispânicas, pois estas desenvolvem maior pico de massa óssea e têm menor perda na pós-menopausa. A Tabela a seguir apresenta os principais fatores de risco:

Principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose	
- Sexo feminino, principalmente caucasianas e asiáticas;	
- Idade avançada (>65 anos);	
- História familiar (osteoporose/fraturas);	
- História prévia de fratura;	

Principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose

- Deficiência estrogênica;
- Menopausa precoce (<45 anos); menarca tardia;
- Hipogonadismo;
- Índice de massa corpórea <19kg/m² ou peso <55kg;
- Anorexia nervosa;
- Tabagismo;
- Etilismo;
- Dieta pobre em cálcio;
- Deficiência de vitamina D;
- Deficiência de vitamina B12;
- Sedentarismo;
- Imobilização prolongada;
- Aumento da homocisteína;
- Tratamento quimioterápico de neoplasias;
- Terapia prolongada com glicocorticoides;
- Medicações que alteram metabolismo ósseo (anticonvulsivantes, heparina, lítio);
- Hiperparatiroidismo;
- Hipertireoidismo;
- Má absorção intestinal;
- Demência.

Os fatores de risco para fraturas também devem ser levados em conta: índice de massa corpórea <19, histórico familiar de fratura de fêmur, tabagismo e etilismo.

6. Manifestações clínicas

A osteoporose não apresenta manifestações clínicas até que ocorra fratura. A osteomalácia (decorrente da falta de vitamina D), por sua vez, pode estar associada a dor mesmo sem fratura.

As fraturas vertebrais são as mais comuns, assintomáticas em mais de 2/3 dos casos (manifestando-se apenas como deformidade – cifose – ou como encunhamento de vértebras à radiografia). A presença dessas fraturas indica risco aumentado de novos episódios (19% apresentando nova fratura vertebral em 1 ano).

As consequências mais graves da osteoporose são as secundárias às fraturas de quadril. Pacientes idosos com fratura de colo de fêmur têm mortalidade de 25% ao ano, e essa alta porcentagem relaciona-se à imobilidade (idosos acamados). Além disso, 1/3 das vítimas de fratura de fêmur torna-se dependente dos cuidados de terceiros.

7. Avaliação diagnóstica

A - Densitometria óssea

A densitometria mineral óssea com raios de dupla energia (DEXA) é a mais indicada para o diagnóstico de osteoporose, pois é um método sensível, preciso, rápido e seguro (padrão-ouro). Além disso, a redução da massa mineral óssea à DEXA é o mais importante e mais acurado preditor do risco de fraturas.

O exame fornece o resultado comparando a densidade óssea do paciente à média da densidade de adultos jovens do mesmo sexo, na forma de Desvios-Padrão (DP) em relação à média, um valor conhecido como escore T. Mais de 90% dos adultos com fratura por fragilidade têm escore T abaixo de -2,5DP.

Já o escore Z é o número de DPs em relação à média de indivíduos da mesma faixa etária e sexo do paciente e representa outro parâmetro de interesse, particularmente nas osteoporoses secundárias e em adultos jovens.

Os locais avaliados pela densitometria óssea são a coluna lombar (L1-L4) e o colo de fêmur total (que avalia o osso trabecular). Em alguns casos, podem ser avaliados também o antebraço distal (marcador do osso cortical), o calcâneo e, eventualmente, o corpo inteiro (verificando a composição corpórea).

Interpretação dos resultados da densitometria	
Normal	Índice T até -1DP
Osteopenia	Índice T entre -1 e -2,5DP
Osteoporose densitométrica	Índice T <-2,5DP
Osteoporose estabelecida	Índice T ≤-2,5DP com presença de fratura por fragilidade

B - Avaliação laboratorial

a) Rotina

A avaliação laboratorial de rotina, mostrada na Tabela a seguir, objetiva detectar causas secundárias de osteoporose e doenças associadas, tais como o hiperparatireoidismo (cálculo alto + fósforo baixo) e a deficiência de vitamina D (cálculo e fósforo baixos).

Exames mínimos para investigação laboratorial de osteoporose
- Hemograma;
- VHS;
- Cálculo e fósforo sérico;
- Função renal;
- Bioquímica hepática;
- Urina I;
- Calciúria de 24 horas;
- TSH.

Observação: se cálculo e/ou fósforo estiverem alterados, o PTH e a vitamina D devem ser dosados.

b) Marcadores bioquímicos

São substâncias que espelham a formação ou a reabsorção óssea, analisando a ação de osteoblastos e osteoclastos. Não têm importância fundamental no diagnóstico da osteoporose, mas podem ser úteis no seguimento dos pacientes (avaliação do sucesso da terapêutica com bisfosfonatos ou agentes anabólicos, como o PTH). Como a densitometria óssea só se altera após 1 a 2 anos de tratamento, alterações precoces dos marcadores bioquímicos (observáveis de 1 a 3 meses após início da medicação) podem sinalizar sucesso ou falha da terapêutica da osteoporose.

Os principais marcadores de formação óssea são:

- Pró-peptídos do pró-côlágeno 1 (P1NP e P1CP);
- Fração óssea da fosfatase alcalina;
- Osteocalcina (proteína de matriz produzida por osteoblastos/osteófitos);
- O exame mais indicado para este fim é o P1NP.

Os principais marcadores da reabsorção óssea são:

- Produtos da degradação do colágeno (telopeptídos do colágeno 1: NTX1, CTX1 e 1CTP);
- TRAP5b e catepsina K (enzimas produzidas por osteoclastos);
- Sialoproteína óssea (proteínas não colágenas).

O CTX1 é o melhor exame disponível em nosso meio, e as enzimas e a sialoproteína somente são dosadas em pesquisas.

C - Ferramentas de predição de risco

A *National Osteoporosis Foundation*, em seu último consenso, recomenda que seja realizada a estimativa de risco absoluto de fraturas em 10 anos, para todos os atendidos por osteoporose, a fim de definir a necessidade ou não de tratamento medicamentoso, baseada em análises de custo–benefício dessa intervenção.

O escore mais utilizado é o FRAX (podendo ser calculado *online*, no endereço: www.shef.ac.uk/FRAX/), que leva em conta fatores de risco como idade, baixo peso, fratura prévia, história familiar, tabagismo, uso de corticoides, etilismo e presença de doenças secundárias, sendo possível o cálculo com ou sem o valor do escore T do colo de fêmur. Pacientes com risco de fraturas osteoporóticas >10%/10 anos ou com risco de fraturas de quadril >3%/10 anos devem receber tratamento.

8. Rastreamento

De acordo com a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, há recomendação de rastreamento de osteoporose com densitometria nas condições expostas na Tabela a seguir:

Indicações para densitometria mineral óssea
- Indivíduos com idade >65 anos;
- Histórico familiar de osteoporose/fratura;
- Fratura osteoporótica prévia (mínimo trauma);
- Menopausa precoce;
- Perda de estatura >2,5cm;
- Rarefação óssea ao exame radiológico: osteopenia;
- Presença de condições associadas à osteoporose: uso crônico de glicocorticoides, hormônio tireoidiano em doses supressivas, anticonvulsivantes e quimioterápicos, hiperparatireoidismo primário, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, hipogonadismo.

9. Tratamento

A - Não medicamentoso

A abordagem não farmacológica da osteoporose consiste em 3 medidas: cálcio + vitamina D, exercício físico e cessação do tabagismo.

O exercício físico é o mais barato meio de prevenção e tratamento. Os exercícios com peso e os de velocidade são os mais eficazes para o ganho de massa óssea. Além disso, o ganho de massa muscular e a melhoria da velocidade de resposta motora neuromuscular diminuem as quedas e o risco de fraturas.

Adequação da ingesta de cálcio para 1.000 a 1.200mg/d de cálcio elementar (3 porções de leite ou derivados ou suplementação se necessário). O carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar) tem baixo custo, mas depende da acidez gástrica para a sua absorção. O citrato (21% de cálcio elementar) é preferível em pacientes com acloridria ou nefrolítase. A adequação da ingesta pode ser aferida por meio da calciúria de 24 horas, que deve se manter entre 2 e 4mg de cálcio/kg de peso corpóreo/dia.

Adequação da vitamina D para alvo de 25-hidroxivitamina D >30ng/dL. Pode-se tentar a exposição solar diária por 15 minutos (braços e pernas) ou suplementar. A dose inicial recomendada de vitamina D3 (colecalciferol) é de 800UI/d e aumentar conforme a necessidade, podendo ser recomendadas doses de até 50.000UI por semana por 6 a 8 semanas, se 25-hidroxivitamina D <12ng/dL ou na presença de hiperparatireoidismo secundário.

Cálcio e vitamina D devem fazer parte de qualquer abordagem profilática ou terapêutica para osteoporose. Deve-se evitar a suplementação de cálcio sem vitamina D, pois aumenta o risco de infarto do miocárdio.

Medidas não farmacológicas para prevenção de quedas e de fraturas sempre devem ser orientadas.

B - Farmacológico

As opções terapêuticas dividem-se em:

- **Agentes antirreabsortivos:** bisfosfonatos; estrogênio e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs) em mulheres pós-menopausadas; denosumabe; calcitonina;
- **Agentes anabólicos:** PTH recombinante humano (teriparatida);
- **Agentes de ação mista:** ranelato de estrôncio.

Há alguma controvérsia quanto ao momento de introduzir essas medicações. Pode-se basear a decisão de iniciar ou não essas medicações no risco absoluto de fraturas em 10 anos pelo escore FRAX.

No Brasil, geralmente, recomenda-se o tratamento medicamentoso da osteoporose pós-menopausa quando o índice T é menor do que -2,5DP ou abaixo de -1,5DP em pacientes com fatores de risco para fratura (idade, história materna de fratura de quadril, baixo peso corpóreo), ou em mulheres com fratura prévia por fragilidade em vértebras ou fêmur.

Na maioria dos casos, as drogas de 1ª linha no tratamento são os bisfosfonatos.

a) Bisfosfonatos

São análogos do pirofosfato que suprimem a reabsorção mediada por osteoclastos, por estimularem a apoptose destes e diminuírem, indiretamente, a atividade dos osteoblastos. Reduzem o risco de fraturas de colo de fêmur e coluna. O alendronato é tomado em dose diária de 5 a 10mg ou semanal de 70mg; o risedronato, em dose diária de 5mg ou semanal de 35mg; o ibandronato, em dose mensal de 150mg (VO) ou trimestral de 3mg (IV); e o zolendronato (mais potente), em dose anual de 5mg IV. São seguros para uso até 5 anos, sendo o tempo máximo de uso de 10 anos; a partir de então, o risco de fraturas atípicas pelo “osso congelado” começa a superar o benefício do tratamento.

Os efeitos adversos são esofagite (drogas orais, por irritação direta da mucosa esofágica), reação febril (drogas intravenosas), hipocalcemia e, raramente, osteonecrose de mandíbula (no caso do ácido zoledrônico) e fibrilação atrial. São contraindicados a pacientes com doenças esofágicas ou hipocalcemia. Por causa da diminuição da absorção de bisfosfonatos com alguns alimentos, é recomendado que esses fármacos sejam ingeridos em jejum, com água, e que o paciente permaneça em pé por 30 minutos para diminuir a possibilidade de esofagite. Não utilizar se clearance de creatinina for <30mL/min/1,72m².

b) Terapêutica de reposição hormonal

A terapêutica de reposição estrogênica reduz a incidência de fraturas de coluna e fêmur em 34%. Entretanto, há aumento do risco de doença cardiovascular, tromboembolismo pulmonar e câncer de mama com o uso de estrogênios conjugados + progesterona via oral. Esse aumento de risco não foi observado com o uso de estrogênio isolado em baixa dose e em pacientes mais jovens. Portanto, o estrogênio pode ser uma opção para mulheres nos primeiros 5 a 10 anos após a menopausa com sintomas climatéricos (fogachos) importantes. Associar progesterona nas pacientes com útero previne hiperplasia endometrial. A terapia de reposição hormonal não é indicada somente para tratamento de osteoporose pós-menopásica, e seus riscos e benefícios devem ser avaliados em conjunto com os outros sintomas do climatério.

c) SERMs

O raloxifeno é um antagonista estrogênico no útero e na mama, com efeito agonista em outros tecidos: osso, lipídios e endotélio. Na dose de 60mg/d, mostrou aumentar a densidade óssea e reduzir o risco de fraturas vertebrais. É uma opção para pacientes com alto risco de câncer de mama (reduzindo o risco de surgimento dessa neoplasia), desde que a paciente não tenha fogachos (que possam piorar com o fármaco). Também aumenta o risco de tromboembolismo venoso.

d) Denosumabe

É um anticorpo monoclonal contra o ligante do RANK (RANKL), um ativador dos osteoclastos. Tem ação bloqueadora da osteoclastogênese, reduzindo assim a reabsorção óssea. Na dose de 60mg a cada 6 meses (por via subcutânea), aumenta a densidade mineral óssea e reduz o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Embora não seja considerado uma droga de 1^a linha no tratamento da osteoporose pós-menopausa, o denosumabe pode ser considerado como uma boa opção nos pacientes com maior risco de fratura, com contraindicação ou intolerância aos bisfosfonatos, ou com insuficiência renal.

e) Calcitonina

É uma droga de 2^a linha, com bom efeito analgésico para pacientes com dor óssea decorrente de fraturas ou deformidade, mas determinando redução apenas discreta no risco de fraturas vertebrais.

f) PTH recombinante humano (teriparatida)

É um análogo do PTH, representado pelos primeiros 34 aminoácidos da sua porção aminoterminal. Enquanto doses altas de PTH aumentam a reabsorção óssea, doses baixas e intermitentes (20µg SC, 1x/d, como usado para tratamento da osteoporose) promovem a formação óssea e aumentam significativamente (mais do que outros medicamentos) a densidade mineral na coluna e no quadril, com ganho de resistência óssea.

Reduz em 65% o risco de fraturas vertebrais e em 53% de não vertebrais. Pelo seu alto custo, é indicado a pacientes já portadores de múltiplas fraturas ou com alto risco de fratura que não estão apresentando resposta aos bisfosfonatos. Pode causar hipercaliúria e hipercalcemia (devendo-se monitorizar o cálcio durante o tratamento) e não deve ser usado em pacientes com cálcio elevado ou por mais de 24 meses. Há relatos de aumento do risco de osteossarcoma em cobaias (mas não em humanos).

g) Ranelato de estrôncio

Tem efeito misto, reduzindo a reabsorção e aumentando a formação óssea. Usado via oral (2g/d), reduz fraturas vertebrais e não vertebrais e leva a aumento importante da densidade óssea. Efeitos adversos são principalmente gastrintestinais, mas a medicação é geralmente bem tolerada. O uso de cálcio deve ser feito em horários separados para não haver piora da absorção.

O potencial de redução de fraturas das diferentes drogas utilizadas no tratamento da osteoporose é apresentado na Tabela a seguir:

Redução comprovada de fraturas vertebrais	
- Alendronato;	
- Risedronato;	
- Zolendronato;	
- Estrogênios;	
- Raloxifeno;	
- Teriparatida;	
- Ranelato de estrôncio;	
- Denosumabe;	
- Calcitonina (discreto).	
Redução comprovada de fraturas não vertebrais	
- Alendronato;	
- Risedronato;	
- Estrogênios;	
- Teriparatida;	
- Ranelato de estrôncio;	
- Denosumabe.	

10. Uso de glicocorticoides

Drogas que aumentam a reabsorção óssea, como os glicocorticoides, devem ser evitadas sempre que possível.

O American College of Rheumatology sugere intervenções específicas para prevenção de fraturas em pacientes usando doses $\geq 5\text{mg}$ de prednisona ou o equivalente de outros glicocorticoides (Tabela a seguir). Não parece haver diferença entre as preparações de corticoides (inclusive o deflazacorte). Se houver hipercalcíuria, devem-se iniciar tiazídicos em baixas doses e restrição de sal.

Recomendações do American College of Rheumatology para a prevenção de osteoporose em usuários crônicos de corticoide
- Fazer suplementação de cálcio (1.500mg/d) e vitamina D (800UI/d);
- Usar bisfosfonatos para prevenção e tratamento da osteoporose. Alendronato na dose de 35mg/sem para prevenção e 70mg/sem para tratamento;
- Repor testosterona em homens deficientes desse hormônio;
- Considerar calcitonina (200UI/d, nasal) em pacientes com intolerância e contraindicação ao uso dos bisfosfonatos, principalmente em caso de fraturas (efeito analgésico).

11. Osteoporose em homens

Os homens desenvolvem pico de massa óssea maior, e a perda óssea ocorre mais tardia e lentamente em comparação com as mulheres. Ainda assim, 1 a cada 6 homens apresenta fratura de quadril até a idade de 90 anos.

Nos homens, a maioria dos casos de osteoporose é secundária (30 a 60%), diferentemente do que ocorre com as mulheres, em que a maioria dos casos (75%) é primária.

Os principais fatores de risco para osteoporose em homens são hipogonadismo, etilismo e uso crônico de glicocorticoides.

A avaliação de homens com osteoporose deve incluir os itens a seguir:

- Dosar testosterona, fosfatase alcalina, cálcio, PTH e 25-hidroxivitamina D;
- Mensurar cálcio urinário e creatinina;
- Fazer hemograma completo, testes bioquímicos para avaliar funções hepática e renal e eletroforese de proteínas séricas e urinárias para avaliar mieloma múltiplo (se houver suspeita).

123

Vasculites

1. Introdução e classificação

- Grupo de doenças heterogêneas que apresentam em comum um processo inflamatório na parede vascular, podendo levar à diminuição de sua luz e trombose secundária ou à ruptura de sua parede e consequente sangramento;
- A classificação se baseia predominantemente no tamanho dos vasos envolvidos.

Classificação de vasculites – Chapel Hill (American College of Rheumatology, 2012)

Predomínio de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> - Arterite de Takayasu (AT); - Arterite de células gigantes (arterite temporal).
Predomínio de médios vasos	<ul style="list-style-type: none"> - Poliarterite nodosa (PAN); - Doença de Buerger (tromboangiite obliterante); - Doença de Kawasaki.
Predomínio de pequenos vasos	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculite associada ao ANCA: <ul style="list-style-type: none"> · Poliangiite granulomatosa (Wegener); · Poliangiite microscópica; · Poliangiite granulomatosa eosinofílica (Churg-Strauss). - Vasculite com depósitos imunes (imunocomplexos): <ul style="list-style-type: none"> · Doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG); · Vasculite crioglobulinêmica; · Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein); · Urticária vasculítica hipocomplementenêmica.
Vasculite em vasos de calibre variável	<ul style="list-style-type: none"> - Doença de Behçet; - Síndrome de Cogan.
Vasculite de 1 único órgão	<ul style="list-style-type: none"> - Angiite leucocitoclástica cutânea; - Arterite cutânea; - Vasculite de sistema nervoso central.
Vasculite associada a doença sistêmica	Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, sarcoidose, outros
Vasculite associada com provável etiologia	Vasculites associadas a hepatite B e C, uso de drogas, câncer, outros

2. Vasculites predominantemente de grandes vasos

A - Arterite de Takayasu

a) Introdução e etiopatogenia

- Conhecida como doença sem pulsos;
- A incidência é 10 vezes maior em mulheres e tem início entre os 15 e os 40 anos;
- Acomete a aorta (subclávias, carótidas comuns, tronco braquiocefálico ou celíaco e artérias renais ou mesentéricas) e quaisquer de seus ramos primários, causando estreitamentos ou dilatações; o vaso mais comprometido é a artéria subclávia esquerda;
- É uma poliarterite granulomatosa: as artérias são infiltradas por um processo inflamatório na vasa vasorum, cronicamente, com formação de granulomas e destruição da camada média (muscular) do vaso, substituída por tecido fibrótico, o que favorece a formação de aneurismas e o estreitamento progressivo da luz arterial, facilitando a ocorrência de tromboses;
- O acometimento é "salteado", com áreas normais e áreas afetadas e estreitadas ou dilatadas ao longo de um vaso;
- A etiologia é desconhecida. Lesões da parede da aorta têm infiltrado de células T CD8+, que parecem contribuir para o dano das células musculares.



b) Achados clínicos

- As manifestações clínicas são causadas por 2 componentes da doença:

Fase inflamatória	Febre, sudorese noturna, fadiga, miofagia, anorexia e perda de peso. Mais de 60% dos pacientes com doença ativa não apresenta alteração das proteínas de fase aguda.
Fase oclusiva	Manifestações de insuficiência vascular, que podem ser precedidas por queixas de dor, especialmente nos vasos cervicais superficiais (carotídeo); os achados clínicos dependerão do território vascular acometido.

- **Achados mais sugestivos:** claudicação de extremidades, diminuição do pulso braquial, diferença de pressão entre os membros superiores e presença de sopro subclávio ou no trajeto da aorta;
- **Curso variável:** pode ser rapidamente progressiva ou apresentar remissão espontânea.

c) Diagnóstico

- O diagnóstico é bastante difícil em sua fase inicial;
- A combinação de doença vaso-oclusiva e de inflamação sistêmica em paciente jovem deve levar à suspeita de AT.

Os critérios diagnósticos mais utilizados estão na Tabela a seguir:

Critérios	Definições
Idade, até a instalação da doença, inferior a 40 anos	Desenvolvimento de sintomas ou achados relacionados à AT até a idade de 40 anos
Claudicação de extremidades	Desenvolvimento e piora da fadiga e desconforto nos músculos de 1 ou mais extremidades quando em uso, especialmente dos membros inferiores
Diminuição do pulso na artéria braquial	Diminuição da pulsação em 1 ou em ambas as artérias braquiais
Diferença de pressão arterial >10mmHg	Diferença de pressão arterial sistólica >10mmHg entre os membros superiores
Sopro sobre a artéria subclávia ou a aorta	Sopro audível à auscultação sobre 1 ou ambas as artérias subclávias ou sobre a aorta abdominal
Anormalidades arteriográficas	Estreitamento ou oclusão da aorta, de seus ramos primários ou das grandes artérias proximais das extremidades superiores ou inferiores, sem relação com arteriosclerose, displasia fibromuscular ou causa similar; alterações geralmente focais ou segmentares

- O paciente deve preencher 3 dos 6 critérios;
- Imagens vasculares são fundamentais para o diagnóstico. A arteriografia é o exame padrão-ouro.

d) Tratamento

- Corticosteroide é a terapia de escolha no tratamento da AT: prednisona, na dose inicial de 1mg/kg/d;
- Baixas doses de Aspirina® para evitar trombose: complemento à corticoterapia;
- Imunossupressores: metotrexato, ciclosporina A, azatioprina e micofenolato de mofetila podem ser utilizados;
- Na presença de estenose ou de aneurismas, cirurgia e angioplastia são importantes.

B - Arterite de células gigantes

a) Introdução e etiopatogenia

- A Arterite de Células Gigantes (ACG), ou arterite temporal, é a forma mais comum de vasculite sistêmica em adultos;
- Atinge indivíduos acima dos 50 anos, e a incidência aumenta com a idade;
- As mulheres são afetadas 2 vezes mais do que os homens;
- Afeta os ramos extracraniais da artéria carótida;
- Alterações histológicas: panarterite, em que todas as camadas da parede arterial são acometidas por um infiltrado inflamatório constituído por células T e macrófagos. O infiltrado pode ser granulomatoso, com acúmulo de histiocitos e células gigantes multinucleadas. Trombose é incomum;
- A principal complicação é perda visual irreversível;
- Causa desconhecida.

b) Diagnóstico

- Considerar o diagnóstico diante dos achados descritos na Tabela; são necessários 3 dos 5 critérios para o diagnóstico;
- Deve ser realizada a biópsia da artéria temporal (padrão-ouro). Caso seja negativa, pode-se realizar a biópsia da artéria contralateral. Não retardar o início do tratamento para a realização do exame, pois as alterações histopatológicas persistem por até 2 semanas após o início da corticoterapia.

Critérios	Definições
Idade de instalação da doença >50 anos	Desenvolvimento dos sintomas a partir dos 50 anos
Nova cefaleia	Cefaleia recente ou um novo tipo de cefaleia
Anormalidade da artéria temporal	Sensibilidade dolorosa aumentada na artéria temporal à palpação ou à diminuição de sua pulsação, não relacionada a arteriosclerose ou lesão nas artérias cervicais
Velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada	VHS >50 na 1ª hora
Anormalidade arterial na biópsia	Biópsia arterial que demonstra vasculite, caracterizada pela predominância de infiltrado de células mononucleares ou pela formação granulomatosa, em geral com células gigantes multinucleadas

c) Tratamento

- Corticosteroides em altas doses são efetivos na supressão das manifestações clínicas (1mg/kg de peso de prednisona ou equivalente); devem ser iniciados precocemente na suspeita clínica pelo risco de amaurose;
- Imunossupressores: metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina podem ser usados em casos refratários;
- Sintomas de inflamação sistêmica e provas de atividade inflamatória, como VHS ou PCR, são úteis na detecção de recidivas e má resposta.

3. Vasculite predominantemente de médios vasos

A - Poliarterite nodosa

a) Introdução e etiopatogenia

- A PAN é uma vasculite que afeta artérias de médio e pequeno calibre;
- O pico de incidência está entre os 40 e os 50 anos;
- A proporção entre homens e mulheres é de 3:1;
- A causa é desconhecida: drogas, vacinas ou infecções parecem poder desencadear a doença. Em 30% dos casos, está associada a infecção por hepatite B e só ameniza com o tratamento do vírus;
- As alterações são limitadas às artérias: lesões segmentares em placas, observadas principalmente próximas a bifurcações. Há enfraquecimento da parede arterial com formação de aneurismas, vistos à arteriografia como abaulamentos; principalmente no território renal;
- Caracteristicamente, as lesões histológicas encontram-se em diferentes estágios de evolução, acompanhadas de necrose fibrinoide (inflamação necrosante de artérias de pequeno e médio calibre); não há granulomas.

b) Diagnóstico

- O acometimento multissistêmico febril sugere o diagnóstico: vasculite cutânea, mononeurite múltipla, dor muscular, perda de função renal com hipertensão e alterações gerais como febre, emagrecimento e astenia com provas de atividade inflamatória elevadas;
- O diagnóstico requer achados específicos, como biópsia tecidual com vasculite necrosante em parede arterial ou angiografia demonstrando microaneurismas renais ou mesentéricos. É necessário excluir outras doenças sistêmicas infecciosas, neoplásicas ou inflamatórias;
- Para fechar o diagnóstico, devem estar presentes pelo menos 3 dos 10 critérios, sendo um deles obrigatoriamente o critério 9 ou 10 (Tabela a seguir):

Critérios
1 - Perda de peso >4kg desde o início dos sintomas.
2 - <i>Livedo reticularis</i> .
3 - Dor ou hipersensibilidade testicular não relacionada a infecção ou trauma.
4 - Mialgia, fraqueza (excluindo as cinturas escapular e pélvica).
5 - Mono ou polineuropatia.
6 - Hipertensão arterial com pressão arterial diastólica >90mmHg de início recente.
7 - Aumento de ureia (>85mg/dL) ou creatinina (>1,5mg/dL) excluindo etiologia pré ou pós-renal.
8 - Presença de antígeno do vírus ou anticorpo antivírus B.
9 - Anormalidades angiográficas; presença de aneurisma ou oclusão de artérias viscerais, não devidas à aterosclerose ou a outras doenças inflamatórias.
10 - Biópsia de artéria de pequeno e/ou médio calibre com infiltrado de polimorfonucleares.

c) Alterações laboratoriais

- **Alterações mais encontradas:** leucocitose, elevação de VHS e anemia discreta;
- **Fator reumatoide e FAN:** negativos ou presentes em títulos baixos.

d) Tratamento

- **PAN idiopática (não associada ao vírus da hepatite B):**
 - Corticoide em altas doses: 50% de remissão ou cura;
 - Pulsoterapia com corticoide e terapia com imunossupressor: pacientes com doença refratária aos corticosteroides e envolvimento grave de órgãos-alvo devem receber ciclofosfamida.
- **PAN associada ao vírus B:** agentes antivirais. A plasmaférese também é uma opção.

B - Doença de Kawasaki

- Vasculite sistêmica que acomete vasos de médio calibre e predomina em meninos menores de 5 anos;
- Causa desconhecida (fatores infecciosos, genéticos e imunológicos);
- Principais manifestações clínicas: febre, conjuntivite, eritema oral, língua "em framboesa", adenomegalias, eritema palmar, descamação palmoplantar, *rash* cutâneo. Manifestações cardíacas (miocardite, insuficiência cardíaca, pericardite, arritmias) são comuns, sendo a arterite coronariana a de maior gravidade pelo risco de formação de aneurismas e de eventos isquêmicos;
- O diagnóstico requer a presença de febre durante pelo menos 5 dias, sem outra explicação combinada com pelo menos 4 dos 5 critérios a seguir:
 - Conjuntivite bilateral;
 - Alterações de mucosa oral: fissuras nos lábios, faringite ou língua "em framboesa";
 - Alterações em extremidades: eritema na palma das mãos e planta dos pés, edema em mão e pés ou descamação periungueal;
 - *Rash* cutâneo polimorfo;
 - Linfadenopatia cervical aguda não supurativa.
- Diagnóstico laboratorial: exames são inespecíficos (elevação de provas inflamatórias, anemia, leucocitose, aumento de transaminases);
- Tratamento inicial: requer ácido acetilsalicílico 80 a 100mg/kg/d e imunoglobulina intravenosa (a qual reduz a incidência de aneurisma em mais de 95%). Pulsoterapia com metilprednisolona pode ser usada em casos refratários ao tratamento inicial.

4. Vasculite predominantemente de pequenos vasos

Neste grupo, as lesões ocorrem a partir de pequenos vasos intraviscerais, atingindo arteríolas, capilares e vénulas. São divididas de acordo com a presença ou não do anticorpo ANCA: anticorpos contra determinadas proteínas específicas encontradas dentro dos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos ou anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

A - Vasculites pauci-imunes

- O papel patogênico é atribuído ao ANCA;
- São chamadas de pauci-imunes por não apresentarem depósitos de imunocomplexos nas lesões ao exame histopatológico.

a) Poliangiite microscópica

- Acomete vasos de pequeno calibre (capilares, vênulas e arteríolas), mas também de médio calibre (artérias e veias);
- Vasculite necrosante pauci-imune;
- Rara na população, predomina em homens entre 40 e 60 anos de idade;
- Tropismo para rins (glomerulonefrite) e pulmões (capilarite pulmonar): principal causa de síndrome pulmão-rim;
- Manifestações mais comuns: glomerulonefrite com hematúria, perda de função renal e hipertensão, perda de peso, lesões cutâneas purpúricas, mononeurite múltipla e febre. Capilarite pulmonar pode acarretar hemorragia alveolar e hemoptise;
- ANCA positivo em 70% dos casos: o padrão mais encontrado é o p-ANCA (presença de anticorpo antimieloperoxidase);
- A titulação do p-ANCA não se associa à atividade de doença;
- O tratamento envolve ciclofosfamida e corticoide em dose elevada para pacientes com glomerulonefrite, hemorragia alveolar, mononeurite múltipla ou outras manifestações graves. Também podem ser utilizados azatioprina, imunoglobulina intravenosa e metotrexato. Corticoide associado a rituximabe é uma opção mais moderna. Plasmaférese é indicada quando a poliangiite microscópica evolui com glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome urêmica e necessidade de diálise;

b) Poliangiite granulomatosa

- Introdução e etiopatogenia

É conhecida anteriormente por granulomatose de Wegener.

- Vasculite granulomatosa do trato respiratório superior e inferior com ou sem glomerulonefrite;
- É incomum, com distribuição igual entre os sexos, acomete todas as idades e é mais comum em caucasianos (97%);
- A causa é desconhecida;
- Características histopatológicas: granulomas necrosantes no trato respiratório superior ou inferior, vasculite necrosante envolvendo tanto as artérias quanto as veias nos pulmões e em outros órgãos e glomerulonefrite usualmente focal e segmentar;
- Associação a c-ANCA, altamente específico para granulomatose de Wegener (90 a 97% dos casos);
- Os títulos de c-ANCA podem flutuar de acordo com a atividade da doença.

Critérios diagnósticos

2 dos 4 critérios:

- | |
|---|
| - Inflamação nasal ou oral (secreção nasal purulenta ou sanguinolenta e úlceras orais dolorosas); |
| - Anormalidades ao raio x de tórax (infiltrados fixos, cavitações ou nódulos); |
| - Alteração no sedimento urinário: hematúria com ou sem sedimentos hemáticos; |
| - Biópsia: processo inflamatório granulomatoso na parede arterial ou área perivascular. |

- Achados laboratoriais

Anemia, aumento de VHS, FAN negativo, complemento normal.

- Tratamento

- Baseia-se em drogas imunossupressoras;
- Droga de escolha: ciclofosfamida oral (2mg/kg/d) e prednisona na dose inicial de 1mg/kg/d;
- Pulsoterapia com metilprednisolona em casos mais graves;
- Azatioprina e metotrexato: casos menos graves ou com intolerância;
- Sulfametoxazol-trimetoprima durante o tratamento, para redução da colonização de vias aéreas superiores por *S. aureus* (o que reduz o risco de reativação da doença) e para a profilaxia para *P. jirovecii*;

- Plasmaférese: síndrome urêmica associada a glomerulonefrite rapidamente progressiva, com indicação de terapia dialítica;
- Rituximabe: recentemente incluído no rol das medicações utilizadas (indicação em bula).

c) Poliangiite granulomatosa eosinofílica

- Conhecida anteriormente como síndrome de Churg-Strauss;
- Vasculite extremamente rara, que afeta vasos de médio e pequeno calibres (arteríolas, capilares e vênulas);
- Discreto predomínio feminino, com idade média de 48 anos;
- Síndrome: asma, eosinofilia (>10%), infiltrados pulmonares transitórios e rinite alérgica, febre e vasculite de vários sistemas;
- A asma usualmente precede a vasculite por meses e anos;
- Alterações cutâneas: 66% dos casos – púrpura, urticária, eritema e nódulos;
- Sistema nervoso: mononeurite múltipla e alterações do sistema nervoso central;
- Glomerulonefrite: de 40 a 85% dos casos (insuficiência renal crônica em 10% destes);
- Laboratório: eosinofilia >1.000 células/mL (80% dos casos), IgE elevado e p-ANCA.

Critérios diagnósticos (American College of Rheumatology, 1990)

- 1 - Asma.
- 2 - Eosinofilia no sangue periférico >10%.
- 3 - Mononeuropatia ou polineuropatia.
- 4 - Radiografia de tórax: infiltrados pulmonares transitórios ou migratórios.
- 5 - Alterações dos seios paranasais.
- 6 - Biópsia: eosinófilos extravasculares.

A presença de 4 ou mais critérios tem sensibilidade de 85% e especificidade de 99%.

- Boa resposta a corticoterapia em altas doses;
- Ciclofosfamida: apenas em casos graves e progressivos, com envolvimento renal, intestinal, cardíaco ou pulmonar.

B - Vasculites com depósito de imunocomplexos

a) Doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG)

Conhecida anteriormente por síndrome de Goodpasture.

Patogenia	Resulta da presença de anticorpos antimembrana basal, que se ligam a epitopos na membrana basal do glomérulo e do alvéolo, levando à fixação do complemento e ao início de processo inflamatório.
Achados clínico-laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia pulmonar e glomerulonefrite com necrose e crescentes; - Anticorpos séricos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) e depósitos de IgG na biópsia renal; - ANCA positivo em 40%, podendo estar associado a outra vasculite sistêmica.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmaférese; - Imunossupressão: corticosteroides em altas doses, ciclofosfamida.

b) Vasculite crioglobulinêmica

Crioglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> - Crioglobulinas: imunoglobulinas que se precipitam em baixa temperatura e se dissolvem no calor; - Associação a quadros sistêmicos, podendo levar a vasculites e hiperviscosidade.
Classificação	<ul style="list-style-type: none"> - Crioglobulinas do tipo I: anticorpos do tipo monoclonal (IgG ou IgM), sem atividade de fator reumatoide. Estão associadas a certas doenças hematológicas malignas (mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström). Geram estado de hipercoagulabilidade, sendo as vasculites menos comuns; - Crioglobulinas tipos II e III ou mistas: contêm anticorpos IgM e IgG ao mesmo tempo. O componente IgG é sempre policlonal, e o IgM diferencia o tipo II (IgM monoclonal) do tipo III (IgM polyclonal). Em ambos os casos, o fator reumatoide é positivo. Associam-se a algumas doenças como hepatite C, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico. Podem provocar vasculites de pequenos e médios vasos por deposição de complexos imunes na parede dos vasos e ativação do complemento. Por isso, são vasculites hipocomplementenêmicas (com queda do complemento).
Achados clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mais comum: púrpura palpável nos membros inferiores; - Outros: neuropatia, glomerulonefrite membranoproliferativa, artralgia, mialgia e fadiga.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Depende da doença de base associada: <ul style="list-style-type: none"> · Se crioglobulinemia por vírus C, tratar o vírus com alfainterferona pegilada, isolada ou combinada com ribavirina; · Condições graves: corticosteroides, ciclofosfamida, plasmaférse.

c) Vasculite por IgA

Introdução	<ul style="list-style-type: none"> - Conhecida anteriormente por púrpura de Henoch-Schönlein, caracteriza-se pela tétrade de púrpura, artrite, dor abdominal e glomerulonefrite; - Diagnóstico histológico: depósito de IgA ao redor da parede dos vasos; - Mais frequente em crianças (90% abaixo dos 10 anos – vasculite mais comum da infância). Nesse grupo, 2/3 dos pacientes relatam antecedente de infecção do trato respiratório superior, predominante em meninos.
Achados clínicos	Quadro agudo de febre, com púrpura palpável nos membros inferiores e nas nádegas (ou até no tronco e nos braços), dor abdominal (cólica pós-prandial), artrite simétrica de grandes articulações e hematuria microscópica acompanhada de proteinúria. O envolvimento renal geralmente é benigno (insuficiência renal em apenas 10% dos casos).
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de pelo menos 2 dos 4 critérios: <ul style="list-style-type: none"> · Púrpura palpável não trombocitopênica; · Idade <20 anos no início da doença; · Angina abdominal, é altamente indicativa do diagnóstico. - Histologia: granulócitos nas paredes dos vasos com depósito de IgA. Apesar de ser mediada por imunocomplexos, não provoca hipocomplementenemia.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflamatórios não hormonais para artralgias, dapsona e corticoides; - Casos de glomerulonefrite grave, com crescentes ou quadro abdominal (dor abdominal ou enterorragia, melena): pulsoterapia de corticoide e altas doses de corticoterapia oral, além de imunossupressores como azatioprina e ciclofosfamida.

d) Vasculite urticariforme hipocomplementenêmica

- Vasculite leucocitoclástica que se apresenta como lesão urticariforme com prurido recorrente que dura mais de 24 horas, com componente purpúrico associado a queimação e prurido;
- Tem associação a doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico;

Normocomplementenêmica	É idiopática, autolimitada e benigna.
Hipocomplementenêmica	Associada a doença inflamatória sistêmica; um pequeno grupo de pessoas tem uma desordem grave, semelhante ao lúpus, com artralgia, febre, glomerulonefrite e angioedema: é a síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementenêmica, associada a autoanticorpos contra C1q. Pode provocar, ainda, uveíte e doença pulmonar obstrutiva grave.

- Para a forma hipocomplementenêmica limitada à pele, o tratamento é feito com hidroxicloroquina, dapsona e baixas doses de corticoide.

5. Vasculite em vasos de calibre variável

A - Doença de Behçet

a) Introdução e etiopatogenia

- Doença vascular inflamatória crônica de etiologia desconhecida;
- Prevalência elevada em países do Mediterrâneo, do Oriente Médio e da Ásia; a Turquia é o país em que há predominio;
- Ocorre, principalmente, em adultos jovens, com idade entre 25 e 30 anos.

b) Achados clínicos

Mucosas	Aftas orais de repetição, dolorosas em língua, gengivas e palato; úlceras genitais e perianais podem ocorrer; achado clássico: úlceras bipolares (orais e genitais)
Lesões cutâneas	<ul style="list-style-type: none"> - Eritema nodoso, pseudofoliculites, lesões papulopustulosas ou nódulos acneiformes; - Teste da patergia positivo: altamente específico. Uma agulha estéril é inserida perpendicularmente na pele e no subcutâneo, na região anterior do antebraço com ou sem soro fisiológico; - Depois de 48 horas aparece um eritema ou uma pústula (>2mm de diâmetro).
Achados oculares	Uveíte anterior com hipópio e/ou posterior (pan-uveíte) e vasculite de retina
Trombose venosa profunda	Complicação vascular mais comum; outras: trombose de veia cava, síndrome de Budd-Chiari, trombose venosa cerebral e varizes de esôfago
Lesões arteriais	Estenoses, oclusões e aneurismas (sistêmicos e pulmonares)
Sistema nervoso central	Possível ataque isquêmico transitório, meningite asséptica e tromboses



Trato gastrintestinal	Lesões no íleo e no ceco, que perfuram e sangram – melena e dor abdominal
Outras manifestações	Artrites, glomerulonefrite e epididimite

c) Diagnóstico

- Os critérios de classificação para a doença de Behçet estão descritos na Tabela a seguir;
- Diagnóstico diferencial: herpes-simples, doença inflamatória intestinal e HIV.

Úlcera oral recorrente	Aftose menor, aftose maior ou ulceração herpetiforme observada pelo médico ou pelo paciente, com recorrência de ao menos 3 vezes no período de 12 meses
Mais 2 dos seguintes critérios:	
Úlcera genital recorrente	Ulceração aftosa ou cicatrizante observada pelo médico ou pelo paciente
Lesões oculares	Uveíte anterior, uveíte posterior ou células no humor vítreo ao exame de lâmpada de fenda, ou vasculite de retina, observada pelo oftalmologista
Lesões cutâneas	Eritema nodoso observado pelo médico ou pelo paciente, pseudofoliculite ou lesões papulopustulosas, ou nódulos acneiformes observados pelo médico em pós-adolescentes que não receberam tratamento com corticosteroides
Teste da patergia positivo	Observação feita pelo médico em 24 a 48 horas

d) Tratamento

Lesões aftosas	Corticoide tópico ou dapsona
Manifestações cutâneas	Colchicina, talidomida e metotrexato
Casos graves	Corticoides sistêmicos
Imunossupressores	Azatioprina, ciclosporina, clorambucila ou ciclofosfamida, anti-TNF

B - Síndrome de Cogan

- Doença rara, caracterizada por ceratite intersticial, sintomas audiovestibulares e manifestações sistêmicas;
- Doença de pessoas jovens, na maioria das vezes em torno dos 25 anos;
- A lesão de aorta e outras lesões vasculares são caracterizadas por uma mistura de inflamação aguda e crônica, mais evidente na lâmina elástica interna;
- O diagnóstico é clínico, pois não existe marcador sorológico ou histológico;
- Laboratorial: leucocitose, anemia, trombocitose e elevação de VHS e PCR;
- Aortite: dilatação do arco aórtico e insuficiência aórtica na aortografia.

Tratamento e curso da doença	
Corticóide	Tópico para ceratite intersticial e sistêmico para sintomas audiovestibulares. Ocorre resposta após 2 a 4 semanas de corticoterapia.
Curso variável	Pode acontecer em episódio único e evoluir sem atividade. A maior parte dos pacientes apresenta sintomas por longo período, e quase todos apresentam perda da audição.
Aortite	Pode ser necessária cirurgia.

124

Síndrome de Sjögren

1. Introdução e epidemiologia

- **Definição:** doença autoimune sistêmica cujos alvos inflamatórios são as glândulas exócrinas, principalmente as salivares e as lacrimais (exocrinopatia autoimune), causando quadro clássico de disfunção glandular, síndrome seca;
- **Pode ser:** primária (na ausência de outras doenças inflamatórias sistêmicas) ou secundária (coexistente com outras doenças autoimunes: artrite reumatoide que é a mais comum, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, polimiosite e tireoidite autoimune); distribuição: 50% de doença primária e outros 50% de secundária;
- **Idade média de aparecimento:** após os 40 anos;
- **Relação entre mulheres e homens:** 9:1.

2. Etiopatogenia

- Causa desconhecida;
- Fatores envolvidos: genéticos, ambientais e hormonais; infecções virais podem ser possíveis gatilhos para o surgimento da doença (vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite C, HTLV-1, citomegalovírus, herpes-vírus e retrovírus);
- Inflamação em tecidos glandulares exócrinos: acúmulo de linfócitos T e B, macrófagos e mastócitos;
- Células B ativadas produzem imunoglobulinas com hipergamaglobulinemia policlonal e autoanticorpos: fator reumatoide, anticorpos antinucleares (FAN), anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La;
- Pode ocorrer a deposição de imunocomplexos em diversos órgãos, podendo causar vasculite e glomerulonefrite;
- Relação com o HLA DQA 1*0501.

3. Achados clínicos

Os principais achados na Síndrome de Sjögren (SS) são os sintomas de boca seca (xerostomia) e olho seco (xerofthalmia), constituindo a síndrome seca ou *sicca*.

Olhos

- Infiltração linfocitária na glândula lacrimal levando a redução da produção e alteração na composição da lágrima – dano ao epitélio corneal e conjuntival (ceratoconjuntivite seca);
- Complicações: úlcera de córnea, conjuntivite bacteriana e infecções oculares;
- Queixa: secura nos olhos (xerofthalmia), “sensação de areia nos olhos”, queimação, visão embaçada e fotossensibilidade.

Boca

- Sintomas: sensação de diminuição na produção de saliva, boca seca (xerostomia), necessidade de ingerir líquidos para mastigar alimentos secos que “colam” no céu da boca, alteração do paladar, intolerância a alimentos apimentados;
- Exame físico: cáries, úlceras orais, mucosa eritematosa, halitose, atrofia de papilas gustativas, candidíase oral de repetição, aumento das glândulas parótidas nos surtos de atividade.

Pele

- Pode haver pele seca em metade dos pacientes e prurido cutâneo devido ao ressecamento, podendo levar a pigmentação residual e/ou liquenificação. Púrpuras palpáveis e não palpáveis apontam para vasculite leucocitoclástica;
- Fenômeno de Raynaud: 30%.

Respiratórios

- Secura, dor, prurido, sangramentos nasais de repetição e diminuição do olfato; rinite; sinusites agudas e crônicas; tosse não produtiva e quadro típico de doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Pulmonar: bronquiolite folicular, pneumonite intersticial linfocítica, alveolite fibrosante, fibrose intersticial com restrição, vasculite pulmonar e pleurite.

Musculoesqueléticos

- Mialgia, artralgia, fibromialgia;
- Artrite periférica: simétrica, não erosiva, com distribuição semelhante à da artrite reumatoide.

Neurológicos

- Neuropatia periférica: mononeurite múltipla e neuropatia distal “em luva ou bota”, associadas a vasculite;
- Sistema nervoso central: desmielinização esclerose múltipla-símile.

Hematológicos

- A complicação mais importante na SS é a malignidade da linhagem linfoide, geralmente linfoma não Hodgkin de células B;
- Pseudolinfoma com infiltração benigna de linfonodos e estruturas não glandulares (reativos).

Geniturinários

- Sintomas mucosos: irritação uretral, secura vaginal, com dor, dispneuria, prurido e candidíase vaginal de repetição;
- Alterações renais: redução na concentração urinária, acidose tubular renal distal, nefrocalcinose e, menos comumente, nefrite intersticial linfocitária (hipostenúria, acidose tubular renal distal, síndrome de Fanconi, *diabetes insipidus* nefrogênico) e doença glomerular (glomerulonefrite membranosa por deposição de imunocomplexos com proteinúria ou, muito menos comum, glomerulonefrite proliferativa por crioglobulinemia).

Gastrintestinais

- Disfagias esofágica e/ou faríngea e esofagite de refluxo;
- Pancreatite linfocitária e má absorção pela falta de suco pancreático;
- Hepatite autoimune ou cirrose biliar primária associadas;
- Gastreite atrófica, anemia, síndrome de má absorção por infiltração linfocitária na mucosa, constipação intestinal.

4. Achados laboratoriais e outros exames

Laboratoriais

- Hipergamaglobulinemia policlonal (50%); aumento de VSH; anemia de doença crônica;
- Autoanticorpos: fator reumatoide (30 a 90%), FAN (80%; padrão pontilhado), anti-SSA/Ro (30 a 60%) ou anti-SSB/La (15 a 40%).

Testes confirmatórios de xeroftalmia

- Teste de Schirmer: avalia a capacidade de produção de lágrima pela umidificação de um filtro de papel colocado no saco conjuntival: valores <5mm em 5 minutos são considerados positivos, sendo os normais >15mm em 5 minutos, e valores intermediários são alterados;
- *Breakup time*: avalia a integridade do filme lacrimal com o uso de colírio de fluoresceína e análise em microscópio de lâmpada de fenda;
- Rosa-bengala: avalia a alteração no epitélio da córnea. O olho é avaliado em 4 diferentes quadrantes, e é feito um escore de desvitalização. Realizado em microscópio de lâmpada de fenda com colírio de solução de anilina a 1%.

Testes confirmatórios de xerostomia

- Sialografia de parótidas: radiografia contrastada das parótidas para observar a anatomia dos ductos salivares: podem ser encontradas deformidades grosseiras e dilatação ductal (sialectasia);
- Cintilografia de glândulas salivares: demonstra hipocaptação ou hipoexcreção do radiofármaco pelas glândulas salivares;
- Fluxometria de saliva: avalia a produção salivar, observando o peso da saliva produzida em determinado período;
- Biópsia interna no lábio inferior (anatomopatológico de glândulas salivares menores): focos de inflamação no tecido salivar.

5. Diagnóstico

Critérios para classificação (critérios americanos e europeus)

I - Sintomas oculares de xeroftalmia

Resposta positiva para, pelo menos, 1 das 3 questões:

- a) Você tem olho seco, diariamente, persistentemente por, pelo menos, 3 meses?
- b) Você tem sensação de areia nos olhos (corpo estranho)?
- c) Você faz uso de lágrima artificial mais de 3 vezes ao dia?

II - Sintomas orais de xerostomia

Resposta positiva para, pelo menos, 1 das 3 questões:

- a) Você tem sensação de boca seca, diariamente, há mais de 3 meses?
- b) Você tem inchaço de glândulas salivares, recorrente ou persistente, enquanto adulto?
- c) Você frequentemente ingere líquidos para facilitar a deglutição, principalmente de alimentos sólidos?

III - Evidência objetiva de xeroftalmia

Evidência concreta de envolvimento ocular com base em resultado positivo de pelo menos 1 dos seguintes testes:

- a) Teste de Schirmer alterado (<5mm em 5 minutos).
- b) Escore do rosa-bengala ≥4.

IV - Alterações histopatológicas

Sialadenite focal linfocítica com escore focal >1 na biópsia de glândulas salivares menores (foco definido como aglomerado de pelo menos 50 células mononucleares; escore focal definido como número de focos por 4mm² de tecido glandular)

V - Evidência objetiva de xerostomia

Evidência concreta de envolvimento da glândula salivar com base em resultado positivo de pelo menos 1 dos seguintes testes:

- a) Cintilografia de parótidas.
- b) Sialografia de parótidas.
- c) Fluxo salivar não estimulado (<1,5mL em 15 minutos).

VI - Autoanticorpos

Presença de pelo menos 1 dos seguintes autoanticorpos séricos:

- a) Anti-Ro/SSA ou La/SSB.

Diagnóstico de SS primária

- 4 dos 6 critérios (sendo obrigatória a presença do critério IV ou VI); ou presença de 3 dos 4 critérios objetivos (itens III a VI);

- Exclusão dos seguintes:

- Linfoma preexistente;
- AIDS;
- Sarcoidose ou doença do enxerto *versus* hospedeiro;
- História de radioterapia cabeça/pescoço;
- Hepatite C;
- Uso de agentes anticolinérgicos ou de outras doenças inflamatórias sistêmicas do tecido conjuntivo, às quais a SS pode ser secundária.

Diagnóstico de SS secundária

Outra doença inflamatória sistêmica do tecido conjuntivo, na presença de 1 dos critérios clínicos da síndrome seca (I ou II) e mais 2 de quaisquer outros critérios de III a V.

Em 2012, o *American College of Rheumatology* (ACR) propôs novos critérios diagnósticos para SS, que não levam em consideração os sintomas oculares e orais. O objetivo foi otimizar o diagnóstico de pacientes oligossintomáticos, que comumente não preenchem os 2 primeiros critérios clássicos. Para o diagnóstico, é necessário pelo menos 2 dos 3 critérios a seguir:

- Anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB ou FR positivo e associado a FAN positivo $\geq 1:320$;
- *Ocular Staining Score* (OSS) ≥ 3 – escore que varia de 0 a 12 e avalia a córnea com fluorescência (0 a 6 pontos) e as conjuntivas nasal e temporal com verde de lissamina (0 a 3 pontos);
- Sialadenite linfocítica focal com foco $\geq 1/4\text{mm}^2$ em biópsia de glândula salivar labial.

6. Tratamento

Acometimento ocular (ceratoconjuntivite seca)

- Lágrimas artificiais à base de celulose; oclusão do ponto lacrimal com *plug* ou cauterização em casos refratários para diminuir a drenagem da lágrima; uso de óculos com câmara de umidade. É importante realizar seguimento conjunto com oftalmologista;
- Corticóide tópico;
- Ciclosporina tópica;
- Pilocarpina (agente agonista muscarínico que aumenta a secreção de glândulas exócrinas) sistêmica pode melhorar os sintomas oculares.

Acometimento oral (xerostomia)

- Cuidados dentários com aplicação de flúor (3 a 4 vezes por ano); acompanhamento odontológico concomitante;
- Balas ou gomas de mascar sem açúcar como possíveis estimuladores do fluxo salivar;
- Substitutos da saliva e agentes lubrificantes como gel ou pastas;
- Água com frequência, mas em pequenas quantidades, para evitar poliúria, hiponatremia e polidipsia;
- Clotrimazol ou nistatina para candidíase oral;
- Antifúngicos de queilite angular;
- Secretagogos: pilocarpina, cevimelina.

Manifestações sistêmicas

- Artralgias inflamatórias e artrite: anti-inflamatórios não hormonais, corticoides em doses baixas e antimaláricos; se refratários: metotrexato;
- Manifestações sistêmicas: podem requerer corticosteroides sistêmicos e imunossupressores (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mofetilato de mofetila e o agente biológico anti-CD20 rituximabe);
- Acidose tubular renal distal: drogas alcalinizadoras para reduzir a acidose.

125

Lúpus eritematoso sistêmico

1. Introdução e epidemiologia

- O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória, crônica, multisistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, na qual ocorre lesão mediada por anticorpos e complexos imunes contra órgãos, tecidos e células;
- É caracterizada pela alternância entre momentos de exacerbação e de pouca atividade de doença ("remissão");
- Predomina em mulheres negras no período fértil, com início por volta dos 20 ou 30 anos (relação mulher:homem de 9:1).



2. Etiopatogenia

- Causa desconhecida;
- Processo multifatorial: interações entre genes suscetíveis e fatores ambientais levariam a respostas imunológicas inapropriadas;
- Presença de autoanticorpos e formação de imunocomplexos circulantes, que fixam complemento e desencadeiam lesões teciduais nos locais em que se depositam.

Fatores associados a etiologia	
Genéticos	Associação a HLA-DR (2 e 3), genes relacionados à apoptose e ao <i>clearance</i> de imunocomplexos; diversos outros genes associados ao LES (cerca de 200 genes)
Ambientais	- Exposição a radiação ultravioleta: UVA/UVB; - Sílica e mercúrio.
Hormonais	- Início ou exacerbação de LES durante ou logo após a gestação: prolactina e estrogênios ou uso de hormônios sexuais; - Pacientes com quadro renal grave pioram com a utilização de anticoncepcionais contendo estrogênios.
Infecciosos	Possíveis gatilhos imunológicos em indivíduos geneticamente predispostos: vírus Epstein-Barr, cito-megalovírus, retrovírus e parvovírus B19
Drogas	- Alguns medicamentos são capazes de induzir a um quadro semelhante em alguns achados ao LES, chamado lúpus induzido por droga: hidralazina, procainamida, fenitoína, carbamazepina, lítio etc.; - O lúpus induzido por droga desaparece 6 meses após a suspensão da droga indutora.

3. Quadro clínico

Sintomas inespecíficos: fadiga, mialgias, artralgias, leve queda de cabelo, febre, prostração e emagrecimento costumam estar presentes no início da doença e acompanham os surtos de atividade de doença ao longo da evolução.

Achados clínicos	
Articulares/musculares	
- Em 76 a 100% dos casos há poliartralgia ou poliartrite intermitente, migratória, sem lesões erosivas, principalmente em mãos, punhos e joelhos;	
- Sem lesões erosivas; deformidade em apenas 10% dos casos.	
Cutâneo-mucosos	
- Ocorrem em 80 a 90% dos pacientes;	
- Lesões agudas*: eritematosas, bolhosas ou maculares, fotossensíveis, em áreas fotoexpostas (mais frequente em paciente com anti-Ro positivo), superficiais e sem sequelas. O rash malar é clássico (30 a 60%); lesão eritematosa e descamativa na região malar e sobre o nariz ("asa de borboleta"), que poupa o suco nasolabial, fotossensível, sem pápulas ou pústulas. Pode deixar hiperpigmentação residual, mas costumam evoluir sem deixar sequelas;	
- Lúpus subagudo*: pápulas eritematosas ou pequenas placas, simétricas, em áreas fotoexpostas, anulares, que podem confluir; lesões psoriasiformes; associado a presença de anticorpos anti-Ro;	
- Lesões crônicas*: lúpus discoide, tímido e profundo:	
· Lúpus discoide: pápulas ou placas eritematosas, espessadas, com áreas de hipo ou hiperpigmentação e atrofia central (lesão ativa: bordas eritematosas e endurecidas), em áreas fotoexpostas**;	
· Lúpus tímido: lesão umedecida e eritematosa, descamativa;	
· Lúpus profundo ou paniculite lúpica: menos comum, formação de nódulos em derme profunda e gordura subcutânea.	
- Alopecia: pode ser difusa ou localizada, reversível (não cicatricial) ou permanente (cicatricial);	
- Úlceras orais e/ou nasais: geralmente indolores;	
- Lesões vasculíticas: urticária, púrpura palpável, úlceras digitais ou pápulas eritematosas nas palmas e nos dedos das mãos.	
* A classificação em agudo/subagudo/crônico não faz referência ao tempo de evolução, mas sim à morfologia da lesão.	
** O lúpus discoide pode ocorrer isoladamente, sem achados sistêmicos (LES) e na ausência de autoanticorpos.	
Renais	
- Nefrite lúpica é frequente no LES: metade a 2/3 dos casos;	
- Existem 6 classes:	
· I: mesangial mínima;	
· II: proliferativa mesangial;	
· III: focal;	
· IV: difusa;	
· V: membranosa;	
· VI: esclerótica avançada.	

Renais

- Associada à presença de anticorpos anti-dsDNA em 80% dos casos; quanto mais grave a nefrite lúpica, maior a chance de encontrarmos o anti-DNA nativo positivo e níveis baixos de complemento sérico. Somente a classe V (membranosa) foge à regra, com anti-DNA negativo e complemento normal;
- Formas mesangiais (I e II): bom prognóstico, hematúria microscópica sem alteração de função renal, queda de complemento ou positivação do anti-DNA;
- Formas proliferativas (III e, principalmente, IV): graves, hematúria microscópica, hipertensão, perda de função renal, proteinúria, que pode ser nefrótica, anti-DNA positivo e queda do complemento; classe IV: lesão renal mais comum e mais grave no LES;
- Forma membranosa (V): proteinúria com síndrome nefrótica, podendo haver perda de função renal. Pode complicar com trombose de veia renal.

Hematológicos

- Anemia: até 80% dos casos. Mais frequente: anemia de doença crônica; outras causas: ferropriva, insuficiência renal e anemia hemolítica autoimune (10%, de rápida instalação, com hiperbilirrubinemia indireta, reticulocitose, aumento do DHL, Coombs direto e consumo de haptoglobina, requer terapia com corticoide em altas doses);
- Leucopenia é comum, geralmente por linfopenia e, mais raramente, por granulocitopenia;
- Plaquetopenia crônica é comum. Pode atingir valores muito baixos (risco de sangramento espontâneo grave quando <20.000/mm³);
- Plaquetopenias leves, sem risco de sangramento (>50.000/mm³), podem estar associadas a anticorpos antifosfolípides;
- Anemia imuno-hemolítica com trombocitopenia autoimune é a síndrome de Evans (a causa mais comum é LES).

Neurológicos

- Até 70% dos lúpicos têm algum tipo de manifestação neuropsiquiátrica em algum momento da evolução da doença;
- Manifestação central mais comum: deficiência orgânica cognitiva, com dificuldades de memória, atenção e argumentação;
- Outros: estado confusional agudo, cefaleias e crises convulsivas de qualquer tipo, coma, pseudotumor cerebral, meningite, encefalite, mielite transversa, mononeurite múltipla e polineuropatia periférica; acidente vascular cerebral isquêmico – por vasculite, trombose (síndrome antifosfolípide) ou embolia;
- Psicose pode ser a principal manifestação, pode estar associada a positividade de anticorpo anti-P ribossomal;
- Diagnóstico diferencial: psicose por corticoide, que ocorre normalmente nas primeiras semanas de terapia em doses altas (>40mg de prednisona) e melhora após vários dias da diminuição ou retirada da medicação.

Vasculares

- Aterosclerose acelerada: importante causa de morbimortalidade;
- Maior risco de ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, sendo ainda mais elevado nos pacientes com anticorpos antifosfolípides.

Pulmonares

- Forma mais comum: pleurite com ou sem derrame pleural (geralmente bilaterais, em pequeno volume);
- Outras manifestações:
 - Pneumonite intersticial crônica: alveolite e infiltrado reticulonodular;
 - Pneumonite lúpica aguda: febre, tosse, dispneia e infiltrados;
 - Hemorragia alveolar difusa;
 - Embolia pulmonar;
 - *Shrinking lung syndrome* ou encolhimento pulmonar; causado por miopatia diafragmática ou neuropatia frênica;
 - Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização;
 - Hipertensão pulmonar: cerca de 10% dos casos.

Cardíacos

- Manifestação mais frequente: pericardite (tamponamento é raro);
- Manifestações mais graves: miocardite e endocardite fibrinosa de Libman-Sacks.

Gastrintestinais

- Incomuns;
- Peritonite autoimune: dor e rigidez abdominal, náuseas, vômitos e diarreia (é possível confundir com abdome agudo cirúrgico);
- Pancreatite autoimune, gastroparesia e vasculite intestinal.

Oculares

- Comuns: síndrome de Sjögren secundária e ceratoconjuntivites inespecíficas;
- Manifestações graves (risco de amaurose): vasculite de retina e neurite óptica;
- Bem mais raras: uveíte ou esclerite.

4. Avaliação laboratorial

A - Pesquisa de autoanticorpos

Dados importantes de alguns autoanticorpos	
FAN	- Positivo em 99% dos pacientes com LES. Resultado por meio de 2 variáveis: título e padrão de fluorescência em células HEp-2;
	- Título: mais alta diluição em que o soro ainda apresenta reatividade. No LES, encontramos geralmente títulos de moderados a altos (1/160 a 1/1.640);
	- Imunofluorescência: ajuda a determinar contra qual estrutura celular o FAN está direcionado, o que pode sugerir anticorpos típicos para cada padrão de fluorescência;
	- FAN positivo isolado: não diagnostica LES; deve ser sempre interpretado à luz das manifestações clínicas de cada paciente.

Anticorpos	Prevalência	Associações	Indicações
Anti-DNA de cadeia dupla (dsDNA)	70%	- Específico para LES; - Seus títulos associam-se a glomerulonefrite proliferativa: a elevação destes se associa e pode até preceder atividade renal – é útil no seguimento.	- Por ser específico, solicitar no diagnóstico; - Pela associação a nefrite proliferativa, solicitar periodicamente a pacientes com glomerulonefrite proliferativa e anti-dsDNA positivo.
Anti-Sm (Smith)	25%	Específico para LES	- Por ser específico, solicitar no diagnóstico; - Sem indicação rotineira no seguimento.
Anti-P ribosomal	10 a 20%	- Específico para LES; - Associa-se ao acometimento neuropsiquiátrico e à nefrite membranosa, e seus títulos podem oscilar com a atividade de doença.	Pela associação a psicose e nefrite membranosa, solicitar periodicamente a pacientes com psicose lúpica e/ou glomerulonefrite membranosa anti-P positivo
Anti-Ro (SS-A)	30%	- Não específico; - Associa-se ao lúpus neonatal com bloqueio atrioventricular, fotossensibilidade, lúpus cutâneo subagudo e síndrome de Sjögren.	- Sem indicação rotineira no diagnóstico ou no seguimento; - Indicado a lúpicas grávidas pelo risco de lúpus neonatal + bloqueio atrioventricular.
Anti-La (SS-B)	10%	- Não específico; - Geralmente concomitante à presença de anti-Ro; - Associa-se à síndrome de Sjögren.	- Sem indicação rotineira no diagnóstico ou no seguimento; - Indicado a lúpicas grávidas pelo risco de lúpus neonatal + bloqueio atrioventricular.
Anti-histona	70%	- Não específico; - Mais frequente no LES induzido por droga (em que ocorre em praticamente 100% dos casos).	Útil no diagnóstico diferencial com lúpus induzido por drogas
Antifosfolípides (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e antibeta-2-glicoproteína)	50%	- Não específicos; - Predisposição a trombose, abortos e plaquetopenia (associados a síndrome antifosfolípide).	Indicação no diagnóstico para avaliar risco de SAF, em caso de manifestações desta para fechar o diagnóstico e em lúpicas que desejam engravidar
Anti-RNP	40%	- Não específico; - Títulos elevados na doença mista do tecido conjuntivo.	Sem indicação rotineira no diagnóstico ou no seguimento

B - Outros exames na avaliação

- **Acompanhamento do tratamento da doença:** hemograma, creatinina, VHS e PCR, urina tipo I, proteinúria de 24 horas, clearance de creatinina e dosagem de complemento (C3, C4, CH50), de acordo com a atividade;
- **Biópsia renal:** indicada na nefrite lúpica nas situações de mudanças de tratamento/retratamento, suspeita de alto grau de cronicidade, achados clínicos incompatíveis ou presença de outras comorbidades que possam causar lesão renal associada (hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* etc.).

5. Diagnóstico

A seguir, os novos critérios de lúpus de 2012, publicados no jornal *Arthritis and Rheumatism*. Esses critérios têm sensibilidade de 97% e especificidade de 84%.

Critérios diagnósticos	
Critérios clínicos	
1 - Lúpus cutâneo agudo	<i>Rash</i> malar (exceto <i>rash</i> malar discoide), lúpus bolhoso, necrose epidérmica tóxica variante do LES, <i>rash</i> maculopapular do lúpus, <i>rash</i> fotosensível do lúpus (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo (lesões psoriasiformes e/ou anulares polícílicas que resolvem sem deixar cicatriz, embora ocasionalmente com despigmentação pós-inflamatória ou telangiectasias)
2 - Lúpus cutâneo crônico	<i>Rash</i> discoide clássico, lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica, lúpus pernicioso, lúpus de mucosa, lúpus túmido, <i>overlap</i> de lúpus discoide/líquen plano
3 - Úlceras orais	Palato, boca e língua; ou úlceras nasais (na ausência de outras causas como vasculite, doença de Behçet, infecção herpética, doença inflamatória intestinal, artrite reativa)
4 - Alopecia não cicatricial	Na ausência de outras causas como medicações, alopecia <i>areata</i> , deficiência de ferro e alopecia androgênica
5 - Artrite ou artralgia	Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia em 2 ou mais articulações, e rigidez matinal de, pelo menos, 30 minutos)
6 - Serosite	- Pleurite: pleurisia típica por mais de 1 dia ou derrame pleural ou atrito pleural; - Pericardite: dor pericárdica típica por mais de 1 dia, efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite (na ausência de outras causas, como infecção, uremia e síndrome de Dressler).
7 - Comprometimento renal	Relação proteína-creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) representando $\geq 500\text{mg}$ de proteína nas 24 horas, ou cilindros hemáticos no sedimento urinário
8 - Comprometimento neurológico	Convulsão, psicose, mielite; mononeurite multiplex/neuropatia cranial ou periférica/estado confusional agudo (na ausência de outras causas conhecidas)
9 - Leucopenia	Leucopenia $<4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1.000/\text{mm}^3$ em 1 ocasião sem outra causa conhecida
10 - Plaquetopenia	$<100.000/\text{mm}^3$ na ausência de drogas potenciais
11 - Anemia	Anemia hemolítica
Critérios imunológicos	
<ul style="list-style-type: none"> - FAN positivo; - Anti-dsDNA positivo; - Anti-Sm positivo; - Antifosfolípidos positivos; - Complemento reduzido (CH50, C3, C4); - Coombs direto positivo. 	

Utilizando esses novos critérios, um paciente seria classificado como LES se portador de:

- 4 dos 17 critérios, incluindo pelo menos 1 critério clínico e 1 imunológico; ou
- Biópsia renal compatível com nefrite lúpica associada a FAN ou anti-dsDNA positivos.

- Diagnóstico diferencial

- Artrite reumatoide (artrite com FAN positivo);
- Dermatomiosite (miosite, artrite, *rash* cutâneo);
- Infecções virais crônicas como hepatite C com crioglobulinemia (artrite, glomerulonefrite, vasculite de sistema nervoso central, queda de complemento);
- Hepatite B (vasculite);
- Endocardite bacteriana (artrite, *rash* cutâneo, queda do complemento).

6. Tratamento

Bases
- Não há tratamento definitivo; remissões completas são raras;
- Orientações gerais: proteção solar, dieta rica em cálcio, atividade física regular, eliminação do tabagismo, tratamento da dislipidemia e da hipertensão arterial sistêmica, orientação sobre riscos na gestação e anticoncepção;

Bases

- Antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina): indicados a todos os casos de LES, para reduzir a atividade da doença (sintomas menores: cutâneos leves, artrite e fadiga), evitar recidivas e poupar o uso de corticoide. Há risco de toxicidade retiniana – fazer exame de fundo de olho de 6 em 6 meses – e pigmentação cutânea;
- Articular: anti-inflamatórios, doses baixas de prednisona, antimaláricos. Artrite crônica e recorrente: metotrexato;
- Cutâneo: em quadros leves, utilizar corticoides tópicos e antimaláricos; nas dermatites extensas, corticoide sistêmico; nos quadros refratários, dapsona, talidomida, metotrexato ou azatioprina;
- Serosites: doses moderadas de corticoide;
- Hematológico: anemia hemolítica autoimune e plaquetopenia grave (<50.000/mm³) – prednisona, 1mg/kg/d. Manutenção: azatioprina, danazol ou outro imunossupressor. Casos refratários: pulsoterapia com metilprednisolona ou imunoglobulina intravenosa, rituximabe (biológico anti-CD 20 com ação antilinfócito B), esplenectomia;
- Corticoide sistêmico: principal droga de indução para manifestação grave de lesão de órgão-alvo: via oral em altas doses (1mg/kg/d de prednisona) ou pulsoterapia (metilprednisolona, 1g IV, por 3 dias consecutivos);
- Ciclofosfamida: casos de LES grave (vasculites, quadros pulmonares com risco de vida e nefrite lúpica grave – biópsia renal com classificação proliferativa III e IV e nas formas graves da classe V). Efeitos colaterais: cistite hemorrágica;
- Imunoglobulina intravenosa e plasmaférese: casos especiais de acometimento hematológico (plaquetopenia ou anemia grave), pulmonar (pneumonite) e neurológico, refratários ao tratamento convencional;
- Recentemente (09.03.2011), foi aprovado, pelo órgão americano *Food and Drug Administration*, um novo medicamento para o tratamento do LES. Trata-se do belimumabe (Benlysta®), um anticorpo monoclonal direcionado contra BlyS (fator de sobrevivência de células B). Está indicado a pacientes com envolvimento hematológico, serosites e artrites.

A - Gestação

- Índice de perda fetal é maior em mulheres lúpicas;
- Corticoides e antimaláricos podem ser mantidos durante a gestação;
- Anticorpos antifosfolípides: podem estar associados a SAF gestacional com risco de perdas gestacionais de repetição;
- Anticorpos anti-Ro: associados à síndrome do lúpus neonatal (lesões cutâneas perinatais e bloqueio atrioventricular congênito); assim, a presença de anti-Ro requer monitorização da frequência cardíaca fetal com intervenção precoce (marca-passo intrauterino) em caso de sofrimento.

B - Síndrome antifosfolípide (SAF)

- Isolada (SAF primária) ou secundária a doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, principalmente ao LES (50% dos casos de SAF são associados ao LES);
- Coagulopatia adquirida: efeito protrombótico de autoanticorpos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e antibeta-2-glicoproteína-I).

Critérios de classificação da SAF

Critérios clínicos	(a) Trombose	Trombose arterial e/ou venosa e/ou de capilares, confirmada por imagem ou exame histopatológico
	(b) Morbidade gestacional	- 1 ou mais óbitos fetais a partir da 10 ^a semana de gestação; ou - 3 ou mais abortamentos espontâneos antes da 10 ^a semana de gestação; ou - 1 ou mais partos prematuros antes da 34 ^a semana de gestação, presença de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.
Critérios laboratoriais	Pelo menos 2 dosagens positivas com intervalo mínimo de 12 semanas	- Anticoagulante lúpico; ou - Anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados ou altos; ou - Antibeta-2-glicoproteína-I IgG ou IgM em títulos moderados ou altos.

- **Diagnóstico:** 1 critério clínico com pelo menos 1 critério laboratorial.

C - Lúpus induzido por drogas

- **Principais drogas associadas:** hidralazina, procainamida e isoniazida;
- **Manifestações:** queixas constitucionais como fadiga, febre baixa e mialgia, além de artralgia, artrite e serosite (pleural e pericárdica);
- **Nefrite e acometimento de sistema nervoso central:** raros; se presentes, suspeitar do diagnóstico de LES propriamente dito;

- **Exames laboratoriais:** FAN com padrão homogêneo e anticorpos anti-histona são característicos. Anti-dsDNA e anti-Sm ausentes;
- **Tratamento:** descontinuação da droga causadora, corticoterapia oral. Os anticorpos irão desaparecer em até 6 meses da suspensão, e as manifestações, em cerca de 3 meses.

Drogas que podem induzir a LES

- Procainamida;
- Propafenona;
- Hidralazina;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina;
- Betabloqueadores;
- Propiltiouracila;
- Clorpromazina;
- Lítio;
- Isoniazida;
- Macrodantina;
- Sulfassalazina;
- Hidroclorotiazida;
- Lovastatina;
- Simvastatina;
- Carbamazepina;
- Fenitoína.

126

Esclerose sistêmica

1. Introdução e epidemiologia

- Doença autoimune multissistêmica crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por alterações funcionais e estruturais de pequenos vasos sanguíneos e fibrose de pele e órgãos internos devido a superprodução e deposição de colágeno. Diferentemente do lúpus eritematoso sistêmico, é uma doença “monofásica”, ou seja, progride de forma lenta e irreversível;
- Mais comum em mulheres, com maior incidência entre 30 e 50 anos;
- Negros jovens têm tendência a maior incidência na forma difusa com comprometimento pulmonar e pior prognóstico, enquanto quadros limitados são comuns em mulheres brancas;
- Alguns casos associados a exposição a solventes, sílica ou metais e vibração;
- Contribuição genética: HLA-A1, B8 e DR3.

2. Etiopatogenia

Há 3 processos patológicos básicos: ativação anormal do sistema imune, fibrose nos tecidos e órgãos afetados e disfunção vascular de pequenas artérias e microvasos.

- Fibrose: a ativação anormal do sistema imune (com participação de linfócitos T-helper e várias citocinas como IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e TGF-beta) acaba por atrair e ativar fibroblastos, levando à deposição excessiva de colágeno (tipos I, III e VI);
- Alterações vasculares: lesão endotelial e aumento da reatividade vascular, com produção de maior quantidade de fatores vasoconstritores (endotelina-1) e de menor quantidade de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina);
- Há, ainda, ativação plaquetária com formação de microagregadores de plaquetas nos capilares e nas vênulas; tudo isso provoca hipoperfusão tecidual, estimulando o acúmulo dos fibroblastos ativados e a formação de fibrose.

3. Diagnóstico e classificação

A - Diagnóstico

Estabelecido pela presença do critério maior ou de pelo menos 2 dos critérios menores a seguir (sensibilidade de 91% e especificidade >99%):

Critério maior
Espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangianas
Critérios menores
- Esclerodactilia (lesões distais às metacarpofalangianas, restritas aos dedos);
- Úlceras digitais ou <i>pitting scars</i> ou redução da almofada adiposa digital;
- Fibrose pulmonar bibasal.

B - Classificação

Esclerodermia ou Esclerose Sistêmica (ES): acometimentos cutâneo e visceral	<ul style="list-style-type: none"> - Forma difusa (acometimento cutâneo difuso): <ul style="list-style-type: none"> · Espessamento cutâneo presente no tronco e nas extremidades proximais (acima dos joelhos e dos cotovelos), além de face e porção distal dos membros; - Forma limitada (acometimento cutâneo limitado): <ul style="list-style-type: none"> · Espessamento cutâneo limitado aos membros, distalmente aos cotovelos e joelhos, poupando o tronco e as extremidades proximais. A face e o pescoço podem ser acometidos sem interferir na classificação; · Um subgrupo de pacientes tem a síndrome CREST.
Esclerodermia localizada: acometimento cutâneo sem envolvimento visceral	Áreas de esclerose restrita à pele ou estruturas subjacentes (subcutâneo, ossos, fáscias), poupando órgãos internos (pulmões, coração, rins, esôfago), podendo ocorrer em placas (morfia), áreas lineares nas extremidades (esclerodermia linear) ou na face (lesão "em golpe de sabre"), predominantemente em crianças e adolescentes
Esclerodermia sine escleroderma	Manifestações de órgãos internos, anormalidades sorológicas e vasculares, mas sem anormalidades cutâneas detectáveis
Síndrome de sobreposição (overlap)	Associação de ES a lúpus eritematoso sistêmico, miopatia inflamatória ou artrite reumatoide
Doença mista do tecido conjuntivo	Doença distinta que mescla achados de pelo menos 2 das seguintes doenças: ES, lúpus eritematoso sistêmico ou miopatia inflamatória, com Raynaud e/ou edema de mãos e anti-RNP em altos títulos.
Doença indiferenciada do tecido conjuntivo	Sem diagnóstico completo de doenças do colágeno, como Raynaud ou altos títulos de anticorpos. Diagnóstico geralmente é transitório – novas manifestações posteriores fechando diagnóstico de alguma patologia

4. Achados clínicos

Fenômeno de Raynaud (FRy)
- Ataques caracterizados por alterações na coloração da pele das extremidades, na maioria das vezes, desencadeados por frio ou estresse emocional;
- Ocorre por vasoespasmos das artérias digitais e pré-capilares e manifesta-se com palidez cutânea (fase anêmica), seguida de cianose (fase cianótica) e, então, hiperemia reativa, até chegar à coloração normal em alguns minutos. A presença de 2 dessas fases define o FRy;
- FRy não é exclusivo da ES, podendo associar-se a várias outras doenças inflamatórias do tecido conjuntivo:
<ul style="list-style-type: none"> · Pode ser isolado em indivíduos sem doença (FRy primário): benigno, sem alterações cutâneas secundárias, como úlceras digitais ou perda e reabsorção de dedos; incide preferencialmente em mulheres jovens e costuma ser simétrico; excluir causas externas (medicamentos, tabagismo) e doença sistêmica; velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa normais, fator antinúcleo (FAN) e fator reumatoide normais; capilaroscopia normal; · Mais de 90% dos pacientes com ES têm FRy agressivo devido a isquemia com fibrose dos dedos, reabsorção de polpas digitais e ulcerações digitais ou <i>pitting scars</i>.
- Principal causa de FRy é a doença de Raynaud (idiopática);
- Capilaroscopia: exame do leito periungueal por microscopia: mostra o padrão SD – lesões e dilatações de capilares, ausência de capilares (deleções), micro-hemorragias. Padrão SD também está presente na doença mista do tecido conjuntivo e miosites inflamatórias.

Pele

- Fase precoce: edema difuso e, em alguns casos, eritema; edema de mãos ("puffy hands"), dedos e/ou pés, associado a prurido intenso;
- Fase fibrótica: atrofia e contraturas em flexão; espessamento ou esclerose da pele proximal às metacarpofalangianas e metatarsofalangianas; esclerodactilia (espessamento cutâneo restrito aos dedos), perda de rugas, estiramento da pele, afinamento dos lábios e nariz, diminuição da rima oral (microstomia), úlceras de tração, perdas de tecido digital com *pitting scars* e gangrenas;
- Fase atrófica: pele mais afinada que se desprende dos planos profundos, com aparente "melhora" do quadro;
- Outros: telangiectasias; calcinose subcutânea (mais na forma limitada), alterações de pigmentação: lesões "em sal e pimenta" (tanto hiper como hipopigmentações – leucomelanoderma).

Musculoesqueléticos

- Artralgias e mialgias inespecíficas;
- Contraturas articulares pela fibrose cutânea;
- Miosite;
- Artrite de mãos, simétrica, não erosiva;
- Osteólise (reabsorção de extremidades ósseas distais, principalmente falanges dos quirodáctilos, devido a isquemia crônica pela vasculopatia).

Pulmão

- Principal causa de mortalidade:
 - 2 aspectos: fibrose intersticial e hipertensão pulmonar:
 - * Fibrose intersticial pulmonar (alveolite fibrosante):
 - Mais comum na forma difusa;
 - Forte associação a anticorpos antitopoisomerase (anti-Scl-70);
 - Prova de função pulmonar: diminuição da perfusão e alterações restritivas;
 - Tomografia computadorizada de alta resolução: "vidro fosco" (alveolite) e fibrose (infiltrado reticulonodular e favoamento);
 - Padrão restritivo na prova de função pulmonar/espirometria e plethysmografia.
 - * Hipertensão pulmonar:
 - Mais comum na forma limitada, associação a anticorpo anticentrômero;
 - Avaliação pulmonar: diminuição na difusão sem alterações restritivas;
 - Ecocardiograma: aumento da pressão arterial estimada na artéria pulmonar que, se elevada (>40mmHg), indica a necessidade de cateterização cardíaca para confirmação;
 - Inicialmente é assintomática.
- Pode haver, ainda, pneumopatia por refluxo gastroesofágico, secundária a dismotilidade gastrintestinal.

Gastrintestinais

- Encontrada tanto na forma difusa quanto na limitada; há acometimento do plexo mioentérico, com atrofia e fibrose da musculatura lisa;
- **Dismotilidade esofágica** (2 terços distais): disfagia de condução (baixa); doença do refluxo gastroesofágico;
- Gastroparesia;
- Dismotilidade intestinal (pseudo-obstrução, diarreia, hipercrescimento bacteriano e síndrome de má absorção), telangiectasias em mucosas, com sangramento e perda sanguínea crônicos;
- Atrofia da mucosa gástrica com ectasia vascular gástrica antral: estômago "em melancia";
- Radiografias contrastadas de Esôfago-Estômago-Duodeno (EED): mostram a dismotilidade do tubo digestivo, doença do refluxo e lesões constrictivas;
- Endoscopias periódicas para avaliar complicações e outras alterações são necessárias.

Cardíacos

- Sintomas: dispneia, desconforto torácico, palpitações;
- Derrame pericárdico: em 30 a 40% dos assintomáticos;
- Pericardite sintomática: incomum;
- Miocárdio: distúrbios de condução, arritmias e insuficiência cardíaca.

Renais

- Manifestação clínica mais importante: crise renal esclerodérmica – hipertensão arterial acelerada, perda de função renal, proteinúria e hematúria microscópica; pode haver anemia e plaquetopenia microangiopáticas;
- Acometimento das artérias interlobulares e arqueadas;
- Fatores de risco: doença cutânea difusa, doença precoce (4 primeiros anos), altas doses de corticoide; anticorpo anti-RNA polimerase III;
- O uso dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) revolucionou o tratamento;
- Pior evolução: sexo masculino, idade avançada e com creatinina >3mg/dL.

A - Esclerose sistêmica limitada variante (CREST)

Síndrome de CREST

- CREST (3 ou mais dos achados da sigla definem a síndrome):
 - C: Calcinose;
 - R: Raynaud;
 - E: dismotilidade Esofágica;
 - S: esclerodactilia;
 - T: Telangiectasias.
- Mais comum em mulheres com idade entre 35 e 50 anos;
- FAN positivo: 90% dos casos;
- Anticorpo anticentrómero: 80% dos casos;
- Inicia-se com o quadro de FRy. Anos mais tarde, surgem acometimento esofágico e pirose;
- O espessamento cutâneo é limitado aos membros distalmente aos cotovelos ou joelhos, poupano o tronco e as extremidades proximais;
- A calcinose aparece como depósitos de material calcificado nos tecidos moles de faces extensoras das mãos, cotovelos e joelhos;
- Associada a hipertensão pulmonar;
- As telangiectasias são mais comuns nas mãos, no rosto, no pescoço e no dorso.

B - Forma difusa

Lesões cutâneas em qualquer região do corpo	Em caso de acometimento cutâneo no tronco, paciente portador da forma difusa
Envolvimento visceral proeminente	Associação a fibrose pulmonar a alveolite
FAN positivo	90% dos casos
Anticorpos antitopoisomerase I (anti-Scl-70)	40 a 70%; anticentrómero nem sempre presente
Manifestações inflamatórias precoces	Edema cutâneo, dores articulares e nos tendões, alterações progressivas da pele e fibrose intensa, particularmente nas mãos, com atrofia e contraturas em flexão; úlceras de tração, perdas de tecido digital com <i>pitting scars</i> e gangrenas
Fatores de pior prognóstico	Envolvimento cutâneo difuso, idade avançada no momento do diagnóstico, presença de fricções tendíneas, capacidade de difusão de oxigênio <40% do previsto, derrame pericárdico, proteinúria, hematúria, falência renal, VHS elevada e anormalidades eletrocardiográficas

5. Tratamento

Não existe um tratamento específico para doença.

O tratamento clínico visa evitar a progressão para os estágios avançados da doença, quando ocorre a fibrose irreversível dos órgãos e tecidos acometidos.

Medidas gerais

- Proteção de extremidades contra o frio;
- Fisioterapia;
- Terapia ocupacional.

Quadro cutâneo

- Metotrexato: mostrou melhora cutânea em pacientes com ES na forma difusa em fase inicial;
- Quadros cutâneos graves, difusos, com contraturas: ciclofosfamida intravenosa em pulsoterapia mensal por 6 a 12 meses;
- Corticoides: são reservados para serosites e, na fase inicial (edematosa) do comprometimento da pele, em doses baixas. Doses altas, sobretudo nos primeiros anos de doença, podem associar-se à ocorrência de crise renal esclerodérmica.

FRy**- Medidas não farmacológicas:**

- Proteção das extremidades contra o frio (luvas, meias e tecidos térmicos, estabilização adequada da temperatura ambiente);
- Abandono do tabagismo, interrupção de drogas vasoconstritoras, aquecimento das extremidades.

- Tratamento farmacológico:

- As principais drogas são os antagonistas dos canais de cálcio, principalmente nifedipino e diltiazem;
- Ácido acetilsalicílico, análogos de prostaglandinas, sildenafila e pentoxifilina podem ser úteis, especialmente em casos de úlceras de difícil cicatrização ou gangrenas;
- Antagonista do receptor da endotelina-1 (bosentana): estudos mostraram melhora na recidiva de úlceras digitais recurrentes;
- Outros (ação mais limitada): inibidores da recaptação de serotonina, IECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II.

Musculoesquelético**- Mialgias e artralgias:** anti-inflamatórios não hormonais;**- Artrite franca ou miosite:** corticoides em baixas doses e metotrexato;**- Terapia física precoce:** para evitar contraturas.**Pulmão****- Alveolite fibrosante:** ciclofosfamida oral ou em pulsoterapia mensal; duração do tratamento de até 2 anos;**- Hipertensão arterial pulmonar na ES confirmada por cateterismo cardíaco direto:** antagonistas da endotelina-1 (bosentana) ou análogos da prostacicilina (iloprost e outros) e, mais recentemente, inibidores da fosfodiesterase (sildenafil em doses de 100mg/d). Anticoagulação oral é obrigatória.**Gastrintestinal****- Refluxo gastroesofágico:** inibidores da bomba de prótons, em doses altas, medidas não farmacológicas e drogas procinéticas. Endoscopias seriadas ou na presença de complicações devem ser realizadas;**- Hiperproliferação bacteriana:** antibioticoterapia com doxiciclina 100mg 12/12h, ciprofloxacino 500mg 12/12h, e metronidazol 250mg 8/8h, em rodízio;**- Pseudo-obstrução intestinal:** aspiração nasogástrica e nutrição parenteral;**- Desnutrição:** nutrição parenteral prolongada.**Renal****- Investigar,** prontamente, qualquer paciente com ES com perda de função renal;**- Hipertensão na crise renal esclerodérmica:** IECA como 1^a escolha. Mesmo em vigência de insuficiência renal progressiva e necessidade de diálise, a continuação do IECA é fundamental no processo fisiopatológico e na recuperação da função renal. O IECA de escolha é o captopril.**Cardiovascular****- Derrame pericárdico sintomático:** corticoterapia em doses baixas/imunossupressores; se houver risco ou presença de tamponamento, realizar drenagem pericárdica;**- Arritmias, insuficiência cardíaca e distúrbios de condução:** tratamento convencional.**127****Dermatomiosite e polimiosite****1. Introdução e epidemiologia**

- Grupo de desordens caracterizadas por fraqueza muscular proximal e por inflamação não supurativa do músculo esquelético, sendo que somente a dermatomiosite (DM) acomete também a pele;
- DM e polimiosite (PM) são doenças raras e principais representantes das miopatias idiopáticas inflamatórias;
- 2 vezes mais comuns em mulheres, exceto miosite por corpúsculo de inclusão, que é mais comum em homens;
- Distribuição bimodal: entre os 10 e os 15 anos e entre os 45 e os 60 anos;
- Nos adultos, a PM é mais frequente que a DM, porém, nas crianças, a DM é cerca de 20 vezes mais prevalente do que a PM;
- Miosite associada a malignidade e por corpúsculos de inclusão: mais comum após os 50 anos.

Classificação clínica das miopatias inflamatórias idiopáticas

- PM;
- DM;
- DM juvenil;
- Miosite associada a neoplasia;
- Miosite associada a doença vascular do colágeno;
- Miosite por corpúsculo de inclusão.

2. Patogênese

- Etiologia desconhecida;
- Associação de múltiplos fatores, possivelmente processo infeccioso (hepatite B e C, HTLV-1, HIV, caxumba, infecções por *Staphylococcus* e *Streptococcus*), desencadeando autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos;
- A autoimunidade é comprovada pela prevalência de anticorpos antinúcleo, destacando-se anti-Jo1, anti-Mi2 e anti-SRP, que têm alta especificidade, enquanto os anticorpos anti-PM/Scl, anti-KU e anti-RNP são anticorpos miosite-associados;
- Fatores genéticos: associação ao HLA-DR3; pacientes com HLA-DR52; presença de anticorpos anti-Jo-1;
- A PM se caracteriza por infiltrado de linfócitos T CD8+ e macrófagos em fibras musculares. Na DM, os linfócitos B têm papel mais proeminente, localizando-se ao redor de fibras musculares e áreas perivasculares, além de levar à produção de autoanticorpos e deposição de imunocomplexos na junção dermoepidérmica.

3. Achados clínicos

Manifestações musculares

PM

- Fraqueza muscular progressiva de início insidioso, simétrica e proximal, com comprometimento das cinturas escapular e pélvica. Há dificuldade de realização de movimentos que recrutam essas musculaturas, como dificuldade para pentear ou lavar o cabelo, levantar-se da cadeira, elevar os braços, subir escadas;
- Principal sintoma;
- Comprometimento da parede posterior da faringe e do terço proximal do esôfago: disfagia alta (de transferência), dificuldade em deglutição com sincronismo o alimento, resultando em broncoaspiração. Pode-se encontrar disfonia em alguns casos;
- Miosite por corpúsculo de inclusão: características peculiares (curso insidioso, em indivíduos com mais de 50 anos, mais frequente no sexo masculino, miopatias proximal e distal, assimétrica, com atrofia muscular).

Manifestações cutâneas

DM

- Principais: pápulas de Gottron (formações descamativas, elevadas, simétricas, de coloração violeta, sobre as superfícies extensoras dos dedos, dos cotovelos e dos joelhos) e heliotropo (erupção violácea nas pálpebras superiores com ou sem edema, juntamente com rash facial e em "V" no tórax são patognomônicos);
- Outras: rash malar fotossensível que pode atingir a fronte, o queixo e o sulco nasolabial, eritema fotossensível nos ombros e no pescoço (sinal "do xale") e na região anterior do pescoço (sinal do "V"), cutículas distróficas, telangiectasias periungueais e fenômeno de Raynaud;
- DM juvenil: maior prevalência de vasculite, calcinose e lipodistrofia.

Manifestações articulares

Artralgias e artrite com rigidez matinal, semelhante à da artrite reumatoide; em alguns casos, há subluxações e deformidades importantes, sem erosão óssea

Manifestações pulmonares

Acometimento intersticial, com alveolite ativa evoluindo para fibrose pulmonar, simétrica, predominante nas bases e nas regiões pulmonares inferiores

Manifestações cardíacas

Arritmias, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva

Síndrome antissintetase

Grupo de pacientes, a maioria com PM, que se caracteriza pela presença de anticorpos antissintetase (anti-Jo-1 e outros), acometimento pulmonar com fibrose intersticial, quadro articular mais grave, acometimento cardíaco e "mãos de mecânico" (laterais dos dedos e das palmas ressecadas e fissuradas, com linhas horizontais, coloração escuro-acastanhada e aspecto sujo)

Diagnóstico diferencial entre PM, DM e miosite por corpúsculos de inclusão.

	PM	DM	Corpúsculos de inclusão
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Predomínio no sexo feminino; adultos; - Distribuição etária bimodal (10 a 15 anos e 45 a 60 anos). 	<ul style="list-style-type: none"> - Predomínio no sexo feminino; crianças; - Distribuição etária bimodal (10 a 15 anos e 45 a 60 anos). 	<ul style="list-style-type: none"> - Predomínio no sexo masculino; - Idade geralmente acima dos 50 anos.
Fraqueza muscular	Proximal e simétrica	Proximal e simétrica	Distal e assimétrica
Alterações cutâneas	<ul style="list-style-type: none"> - Fenômeno de Raynaud; - "Mãos de mecânico" (na síndrome antissintetase). 	<ul style="list-style-type: none"> - Fenômeno de Raynaud; - Alterações características da DM (Gottron, heliotropo, eritema facial, fotossensibilidade, sinal "do V do decote" e "do xale"). 	Inexistentes
Elevação de enzimas musculares	Geralmente importante	Geralmente importante	Geralmente discreta

- DM em adultos tem associação com malignidade;
- DM juvenil é 20 vezes mais comum que a PM juvenil, e, neste caso, não tem associação com neoplasia.

4. Achados laboratoriais e outros exames

- Aumento dos níveis das enzimas musculares: a enzima muscular com maiores sensibilidade e especificidade é a creatinofosfoquinase. Outras enzimas são aldolase, TGO, TGP e DHL; geralmente, o aumento enzimático acompanha a atividade da doença, sendo marcador de seguimento. Na miosite por corpúsculo de inclusão, os níveis de enzimas musculares estão pouco elevados (de 1 a 4 vezes o normal);
- Provas de atividade inflamatória (VHS e PCR): normais ou altas;
- Autoanticorpos:
 - FAN: 50% das miopatias inflamatórias;
 - Autoanticorpos frequentes e não específicos (associado): anti-RNP, anti-Ro etc.
- Anticorpos miosite-específicos (em 50 a 90% dos casos): praticamente só encontrados em miosites; definem subgrupos de pacientes com características clínicas e prognósticos específicos:
 - Anticorpos antissintetas (anti-tRNA sintetas): o principal é o anti-Jo-1; tem associação à síndrome antissintetase (mais grave) e doença persistente, principalmente na PM; outros anticorpos: anti-PL7, anti-PL12.
- Eletroneuromiografia: diferencia desordens neurogênicas de miopáticas;
- Confirmação histológica de inflamação muscular: desejável em todos os casos (padrão-ouro para o diagnóstico);
- Rastreamento de neoplasias (no diagnóstico e durante os 5 primeiros anos de doença). As neoplasias associadas são aquelas esperadas para o sexo e a faixa etária, sendo bem mais frequentes na DM (especialmente de ovários, pulmões e trato gastrintestinal);
- Ressonância magnética (do músculo acometido): método que vem ganhando espaço. Em T1, vemos atrofia muscular (fibrose); em T2 ou no STIR, sinal brilhante (hipersinal) no músculo acometido (inflamação).

5. Diagnóstico

Critérios diagnósticos de Bohan e Peter para miopatias inflamatórias idiopáticas

- 1 - Fraqueza muscular simétrica proximal (cintura escapular e pélvica) e dos músculos flexores anteriores do pescoço, progredindo de semanas a meses.
- 2 - Biópsia muscular: necrose de fibras, fagocitose, regeneração, atrofia perifascicular e inflamação.
- 3 - Elevação de enzimas musculares (CK, aldolase, AST, ALT, DLH).
- 4 - Anormalidades eletroneuromiográficas características: unidades motoras miopáticas, fibrilações, ondas positivas e irritabilidade insercional.
- 5 - Rash cutâneo típico da dermatopolimiosite: sinal de Gottron (eritema descamativo justa-articular sobre as pequenas articulações de mãos, joelhos, cotovelos, tórax, pescoço e região dorsal alta) ou heliotropo (periorbital/palpebral).

Definição diagnóstica para PM	
Diagnóstico definido	Todos os 4 primeiros critérios sem <i>rash</i> cutâneo
Diagnóstico provável	3 dos 4 primeiros critérios sem <i>rash</i> cutâneo
Diagnóstico possível	2 dos 4 primeiros critérios sem <i>rash</i> cutâneo

Definição diagnóstica para DM	
Diagnóstico definido	<i>Rash</i> cutâneo (critério 5) e 3 ou 4 dos demais critérios
Diagnóstico provável	<i>Rash</i> cutâneo (critério 5) e 2 dos demais critérios
Diagnóstico possível	<i>Rash</i> cutâneo (critério 5) e 1 dos demais critérios

6. Tratamento

- Repouso no leito para casos de inflamação severa;
- Exercícios passivos para manter o movimento e para prevenir contraturas;
- Corticosteroides: 1ª linha de tratamento, uso de prednisona 1mg/kg/d com desmame lento após 2 meses de uso; a melhora clínica pode ser observada nas primeiras 12 semanas; 90% terão alguma resposta com corticoides; pulsoterapia com metilprednisolona (1.000mg/d por 3 dias) pode ser adotada em casos graves ou pacientes com disfagia;
- Imunoglobulina humana intravenosa (1g/kg/d por 2 dias) pode ser usada para controle de atividade em pacientes com infecção associada; casos refratários;
- Imunossupressores: indicados aos casos refratários a corticoterapia, casos de recidiva na retirada do corticóide ou casos de mau prognóstico. Os principais são o metotrexato e a azatioprina. Em casos resistentes ou graves, pode-se usar ciclosporina ou ciclofosfamida. Há relatos de sucesso com rituximabe em casos específicos;
- Antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) e corticoides tópicos podem ser usados no tratamento de lesões cutâneas da DM, sem ação sistêmica.

128

Doença mista do tecido conjuntivo

1. Introdução

É caracterizada pela combinação de manifestações de doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, polimiosite e artrite reumatoide, sendo obrigatória a presença de anticorpos anti-RNP para o seu diagnóstico.

É mais comum que a esclerose sistêmica e a dermatopolimiosite, porém menos comum que o lúpus eritematoso sistêmico.

A associação a HLA-DR4 foi encontrada nos pacientes com artrite erosiva.

2. Quadro clínico

Características que sugerem a presença da Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC)
- Fenômeno de Raynaud, assim como mãos ou dedos edemaciados;
- Ausência de doença grave acometendo os rins e o sistema nervoso central;
- Artrite mais grave (deformante em alguns casos);
- Início insidioso de hipertensão pulmonar (não relacionada a fibrose pulmonar – principal causa de morte);
- Autoanticorpos como o anti-U1RNP em altos títulos, especialmente anticorpos contra a proteína 68kD;
- Altos títulos de fator antinúcleo com padrão pontilhado ou salpicado; fator reumatoide positivo em 50 a 70% dos casos.

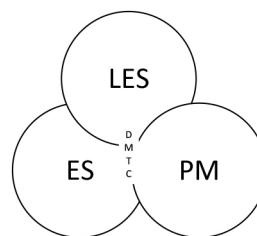


Figura 1 - A doença mista do tecido conjuntivo incorpora características clínicas de doenças como o (LES) Lúpus Eritematoso Sistêmico, a (ES) Esclerose Sistêmica e a (PM) polimiosite

Pele e mucosas	Fenômeno de Raynaud, edema dos dedos e das mãos, eritema malar, lesões discoides, úlceras genitais e orais, perfuração do septo nasal e síndrome seca
Febre	Possivelmente atribuída a uma miosite coexistente, meningite asséptica, serosite, linfadenopatia ou infecção concomitante
Artrite	Semelhante à AR, frequentemente mais grave. Fator reumatoide (70% dos casos) e anti-CCP (50% dos casos)
Miosite	Uma das 3 características de sobreposição necessárias para o diagnóstico de DMTC é uma miopatia inflamatória clínica e histologicamente idêntica à polimiosite. A mialgia é um sintoma comum.
Coração	<ul style="list-style-type: none"> - Eletrocardiograma: bloqueios fasciculares e bloqueios de ramo e atrioventriculares, derrame pericárdico, prolapsão da valva mitral; - Pericardite e aterosclerose.
Pulmão	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensão pulmonar é a principal causa de morte na DMTC; - Dispneia aos esforços, pulsão sistólica na borda esternal esquerda, acentuação do componente pulmonar da B2, dilatação da artéria pulmonar na radiografia, hipertrofia ventricular direita no eletrocardiograma, aumento do ventrículo direito no ecocardiograma.
Rins	<ul style="list-style-type: none"> - 25% apresentam algum grau de acometimento renal; - A nefropatia membranosa é a lesão mais comum.
Trato gastrintestinal	<ul style="list-style-type: none"> - O envolvimento do trato gastrintestinal é a característica de sobreposição mais comum com a esclerose sistêmica; - Acometimento do trato gastrintestinal ocorre em cerca de 60 a 80% dos casos; - Dismotilidade esofágica, doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett, câncer.
Sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none"> - A manifestação mais comum é a neuropatia do trigêmeo; - Cefaleia e perda auditiva neurossensorial.

3. Diagnóstico

Critérios de Alarcón-Segovia para o diagnóstico de DMTC

A - Critérios sorológicos	Anticorpo anti-U1RNP positivo com título na hemaglutinação $\geq 1:1.600$
B - Critérios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> 1 - Edema de mãos. 2 - Sinovite. 3 - Miosite*. 4 - Fenômeno de Raynaud. 5 - Acroesclerose com ou sem esclerose sistêmica proximal.

* Mialgia é frequentemente substituída por miosite.

O diagnóstico será estabelecido se o critério sorológico estiver acompanhado de 3 ou mais critérios clínicos (um deles deve incluir sinovite ou miosite). A presença do anti-U1RNP é indispensável para o diagnóstico.

4. Tratamento

A terapia utilizada para o tratamento da DMTC consiste nas já conhecidas drogas para as diversas collagenoses.

Uma vez que a hipertensão pulmonar é a principal causa de morte, recomenda-se o diagnóstico precoce com ecocardiograma de rotina a todos os pacientes. Terapias incluem um bloqueador dos canais de cálcio (geralmente nifedipino de ação prolongada), anticoagulação, prostaciclina intravenosa, imunossupressão prolongada (começando com corticoides, podendo-se associar ciclofosfamida) e inibidores da enzima conversora de angiotensina.



5. Prognóstico

A descrição original de pacientes com DMTC enfatizou o prognóstico relativamente bom e a excelente resposta aos glicocorticoides. Esses pacientes apresentam baixa prevalência de doença renal grave e problemas neurológicos potencialmente fatais.

O maior estudo de mortalidade (280 pacientes) revelou taxas de sobrevida de 98, 96 e 88% aos 5, 10 e 15 anos, respectivamente.

As principais causas de morte incluem:

- Hipertensão pulmonar e suas complicações cardíacas;
- Miocardite;
- Hipertensão renovascular e hemorragia cerebral.

129

Síndrome antifosfolípide

1. Introdução e epidemiologia

- **Definição:** a síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica definida como a presença de eventos tromboembólicos (arteriais ou venosos) e/ou abortamentos espontâneos de repetição, na vigência de autoanticorpos circulantes contra fosfolípides ou proteínas associadas a estes;
- **Pode ser:** primária (na ausência de outras doenças inflamatórias sistêmicas) ou secundária (coexistente com outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, lúpus-símile, artrite reumatoide, vasculites e outras);
- **Idade média de aparecimento:** após os 30 anos;
- **Relação entre mulheres e homens:** 9:1 (na síndrome associada a lúpus; SAF secundária) e 3:1 (SAF primária). Em 50% dos casos é primária e, em 50% dos casos, secundária.

2. Etiopatogenia

- Causa desconhecida;
- Os anticorpos antifosfolípides, na ligação com o complexo cofator-fosfolipídio, aumentam a expressão de moléculas de adesão endotelial, elevam a síntese de citocinas e interferem na síntese de prostaglandinas, o que promoveria a trombose;
- O tônus vascular encontra-se aumentado, com maior quantidade de vasoconstritores circulantes (endotelina-1);
- Maior agregação e adesão plaquetária;
- Ativação de fatores de coagulação, como a protrombina, que favorecem a formação da trombina e consequentemente a quebra do fibrinogênio em fibrina;
- Menor atividade do sistema anticoagulante natural, representado pelas proteínas C e S (anticorpos contra essas proteínas);
- Inibição do sistema fibrinolítico;
- Fatores genéticos: HLA de classe II; alguns autores relataram contribuição do HLA-DR4 e, outros, desequilíbrio de ligação entre o HLA-DR4 e o HLA-DQB1*0302 (DQ8) ou DQB1*0301 (DQ7). Outros autores encontraram associação ao HLA-DR5 na SAF primária.

3. Achados clínicos

Os principais achados na SAF são os sinais e sintomas de trombose e quadros obstétricos.

Vasculares

- Trombose venosa profunda: 32% (manifestação venosa mais comum);
- Acidente vascular encefálico (manifestação arterial mais comum).

Sistema nervoso central

- Acidente vascular encefálico e acidente isquêmico transitório;
- Coreia, mielite transversa, convulsões, demência, enxaqueca, esclerose múltipla-símile.

Pele

- *Livedo reticularis*;
- Úlceras de pele, gangrena, vasculite.

Hematológicos

- Plaquetopenia: de 20 a 40%;
- Anemia hemolítica: 10%; síndrome de Evans (plaquetopenia e anemia hemolítica autoimunes).

Cardíacos

Endocardite asséptica de Libman-Sacks; trombos intracardíacos; aterosclerose acelerada

Respiratórios

Tromboembolismo pulmonar; hipertensão pulmonar; síndrome do desconforto respiratório agudo; trombose da artéria pulmonar

Renais

Trombose de artérias e veias renais, arteríolas e vênulas; microangiopatia trombótica; no paciente renal crônico, trombose de fístulas e acessos vasculares

SAF catastrófica

- Menos de 1% dos casos;
- Trombose venosa e/ou arterial de pelo menos 3 sítios distintos num período de até 1 semana, na presença de anticorpos antifosfolípides. Se houver trombose tecidual à histopatologia, a síndrome será definitiva;
- Principal manifestação clínica: insuficiência renal em 78%. Pode se apresentar com quadro de hipertensão arterial maligna, e os pacientes necessitam de diálise em 25% dos casos. Em seguida, a síndrome da angústia respiratória aguda ocorre em 66% dos casos; seguida de acidente vascular cerebral em 56%; pele com necrose cutânea em 50%; acometimento cardíaco, com disfunção miocárdica em 50% dos casos;
- Mortalidade de 50%;
- Tratamento: terapêutica combinada com anticoagulação, corticosteroide em forma de pulsoterapia e plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa;
- Fatores precipitantes: infecções, retirada da anticoagulação, procedimentos endovasculares e cirurgias;
- Diagnóstico diferencial com púrpura trombocitopênica trombótica e coagulação intravascular disseminada.

4. Diagnóstico

Critérios para a SAF**Critérios clínicos**

- Trombose vascular: 1 ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou capilares, confirmados por imagem ou histopatologia;
- Morbidade gestacional:
 - 1 ou mais mortes inexplicadas de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional;
 - 3 ou mais abortos espontâneos <10 semanas de idade gestacional*;
 - 1 ou mais partos prematuros (≤ 34 semanas) de neonato morfológicamente normal em virtude de eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária.

Critérios laboratoriais**

- Anticoagulante lúpico;
- Anticardiolipina IgG ou IgM em título médio ou alto (>40 GPL ou MPL);
- Antibeta2-glicoproteína I IgG ou IgM;
- 1 critério clínico e 1 critério laboratorial fecham diagnóstico de SAF.

* Excluídas alterações hormonais, anatômicas e cromossômicas.

** Presentes em 2 ou mais ocasiões, com intervalo de, no mínimo, 12 semanas.

5. Tratamento

Quadro trombótico

- Heparina não fracionada intravenosa ou subcutânea para manter R do TTPA em 1,5 a 2 vezes ou heparina não fracionada dose plena (exemplo: enoxaparina 1mg/kg/dose a cada 12 horas);
- Iniciar anticoagulação oral com varfarina e manter INR entre 2 e 3 (quadro venoso) ou 3 a 4 (quadro arterial);
- Uma vez diagnosticada SAF trombótica, o tempo de anticoagulação deve ser para toda a vida.

Plaquetopenia

- Cloroquina;
- Corticoide;
- Danazol;
- Rituximabe;
- Imunossupressores.

Quadro obstétrico

- Sem trombose prévia ou abortamento: ácido acetilsalicílico 100mg/d ou heparina dose profilática;
- Com trombose prévia em vigência de anticoagulação: ácido acetilsalicílico 100mg/d associado a heparina dose plena. Não existem estudos que demonstrem a segurança do uso da rivaroxabana e da dabigatran nessa população;
- Perdas fetais ou abortamentos prévios: ácido acetilsalicílico 100mg/d associado a heparina profilática.

130

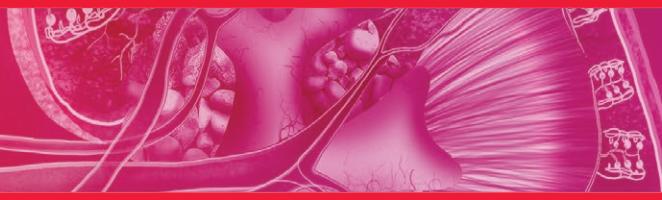
Principais características laboratoriais e autoanticorpos das doenças autoimunes

Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> - Fator reumatoide presente em 85% dos casos; - Anti-CCP altamente específico (seus títulos estão relacionados ao prognóstico do paciente; desenvolvimento possível de doença mais agressiva).
Polimiosite/dermatomiosite	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-Jo-1 presente em 20% nas miopatias inflamatórias, anti-SRP encontrado quase exclusivamente em pacientes com polimiosite (polimiosite grave: comprometimento cardíaco e fraqueza muscular severa) e anti-Mi-2 com alto valor preditivo positivo para dermatomiosite (dermatomiosite clássica)
Doença mista do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-U1 RNP indispensável ao diagnóstico, enquanto anti-DNA, anti-Sm e anti-Ro possivelmente presentes; - FAN positivo padrão pontilhado ou salpicado; - FR positivo em 50 a 70% dos casos.
Síndrome de Sjögren	<ul style="list-style-type: none"> - Fator reumatoide presente em 90% dos casos; - FAN (padrão pontilhado) em 80%; - Anti- SSB/La em 40% e anti-SSA/Ro (30 a 60%).
Esclerose sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> - FAN indispensável; antitopoisomerase I (antigo anti-Scl-70: forma cutânea difusa); - Doença pulmonar intersticial, acometimentos cardíaco e renal e anticentrômero (pacientes com forma cutânea limitada: CREST); - Isquemia digital, calcinose, hipertensão arterial pulmonar isolada, crise renal rara, altamente específicas; RNA polimerase III (difusa; acometimento extenso da pele, crise renal); - U3-RNP (difusa; hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar intersticial, crise renal e miose); - Th/TO (limitada; hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar intersticial); - Polimiosite/esclerose sistêmica (limitada; calcinose, miosite).
Vasculites	<ul style="list-style-type: none"> - c-ANCA específico para Wegener; - p-ANCA pouco específico; - Títulos que não se relacionam com a atividade das doenças em que podem estar presentes: poliangite microscópica, síndrome de Churg-Strauss, hepatite autoimune e doença inflamatória intestinal.

Lúpus eritematoso sistêmico	- FAN (altos títulos, sensibilidade de até 98%);
	- Anti-DNA nativo (ou dupla hélice) – nefrite lúpica – presente em 70% dos casos; anti-Sm em 25% (mais específico);
	- Anti-P ribossomal associado a psicose lúpica;
	- Anti-Ro associado ao lúpus neonatal (bloqueio cardíaco congênito), <i>rash</i> por hipersensibilidade, lúpus cutâneo subagudo, lúpus eritematoso sistêmico com FAN negativo;
	- Anti-La associado à síndrome de Sjögren e com associação negativa a nefrite lúpica;
	- Anti-histona associado ao lúpus induzido por droga; antifosfolípides associados a trombose, abortos e plaquetopenia.

Características laboratoriais e possíveis associações clínicas		
Padrões	Possíveis抗igenos envolvidos	Possíveis associações clínicas
Periférico e homogêneo	DNA nativo	Lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso sistêmico induzido por drogas, artrite idiopática juvenil, síndrome de Felty, esclerose sistêmica, cirrose biliar primária, hepatite autoimune
Pontilhado fino	SS-A/Ro e/ou SS-B/La	Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso sistêmico neonatal, lúpus eritematoso sistêmico cutâneo, artrite reumatoide, miosite e esclerose sistêmica, polimiosite
Pontilhado grosso	Sm e/ou RNP	Lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica
Nucleolar	Antígenos nucleolares	Esclerose sistêmica, polimiosite/esclerose sistêmica, polimiosite/dermatomiosite

NEFROLOGIA



131

Anatomia e fisiologia renal

1. Introdução

- O rim adulto tem, em média, de 11 a 12cm e pesa aproximadamente 150g; é um órgão retroperitoneal localizado entre as vértebras L1 e L4;
- O parênquima renal é constituído por 2 camadas: a cortical e a medular. O córtex se constitui de glomérulos, túbulos contorcidos proximais e distais. Já a medula contém as alças de Henle, os túbulos coletores, os quais se abrem nas papilas dos cálices menores. O suprimento sanguíneo renal é feito pela artéria renal. A circulação renal possui 2 leitos, o peritubular e o glomerular. A organização dos capilares peritubulares converge para a formação do retorno venoso renal;
- Após ser formada no parênquima renal, a urina é drenada para uma rede de cavidades: os cálices renais menores e maiores e a pelve renal (Figura 1);
- A unidade funcional do rim é o néfron, formado por glomérulo, túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e túbulos coletores. A barreira de filtração glomerular é constituída por: endotélio fenestrado do capilar glomerular, membrana basal e células epiteliais especializadas (podócitos).

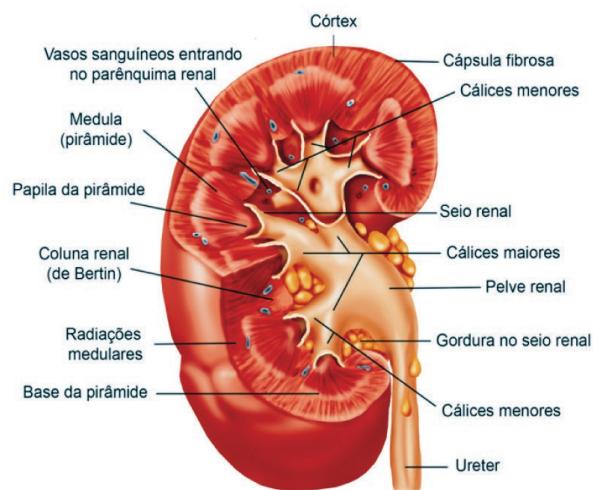


Figura 1 - Anatomia renal

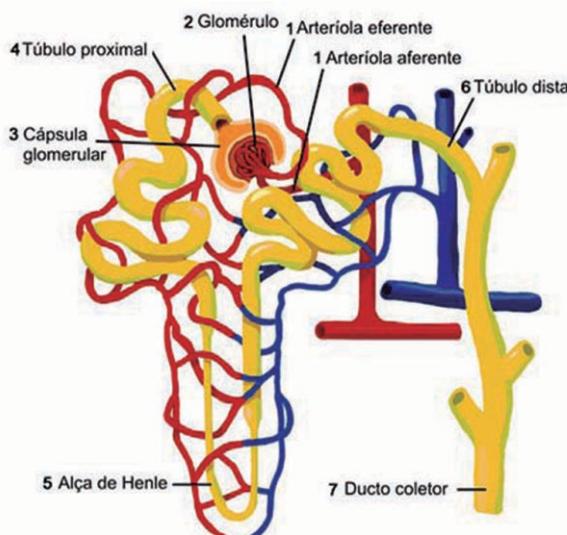


Figura 2 - Néfron

2. Funções renais

- Manutenção da volemia e da osmolalidade do fluido extracelular;
- Regulação das concentrações de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , HCO_3^- , fosfato e outros íons;
- Excreção de produtos derivados do metabolismo: ureia, creatinina, ácido úrico;
- Manutenção do equilíbrio acidobásico;
- Eliminação de drogas e toxinas exógenas;
- Produção de renina, eritropoetina, vitamina D3 ativa (1,25-diidroxicolecalciferol), prostaglandinas e cininas.

Segmentos do néfron: funções e características mais importantes	
Glomérulo	<ul style="list-style-type: none"> - É formado pelo tufo glomerular e pela cápsula de Bowman; - Realiza o processo de ultrafiltração, dependente da pressão de filtração, da pressão oncotica, da área da superfície dos capilares e da permeabilidade capilar.
Membrana basal glomerular	<ul style="list-style-type: none"> - Forma a barreira de filtração entre o sangue e o espaço urinário; - Os podócitos ficam na face externa.
Aparelho justaglomerular	<ul style="list-style-type: none"> - É formado pelas arteríolas aferente (porção terminal) e eferente (porção inicial), pela mácula densa e pelo mesângio extraglomerular; - É responsável pela produção de renina; - Reflexo tubuloglomerular: origina-se do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, modulando a concentração de sódio na mácula densa por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Túbulo proximal	<ul style="list-style-type: none"> - Grande capacidade de reabsorção de água e eletrólitos ($\approx 70\%$); - Reabsorção de bicarbonato, por meio da secreção de H^+ (90%); - Reabsorção de Cl^- (acoplado ao Na^+); - Reabsorção de Ca^{++} (bomba de troca $\text{Na}^+ \text{-Ca}^{++}$ e a bomba $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$); - Reabsorção de glicose, aminoácidos, fosfato, acetato, citrato e lactato; - Produção de amônia (metabolismo da glutamina); - Secreção tubular de urato, oxalato, sais biliares, trimetoprima, salicilatos, furosemida, hidroclorotiazida, entre outros; - Disfunção adquirida ou hereditária à síndrome de Fanconi.
Alça de Henle	<ul style="list-style-type: none"> - É importante na manutenção do sistema de contracorrente, que é essencial para a concentração da urina; - Reabsorve de 25 a 35% do NaCl filtrado; - É o local de ação dos diuréticos de alça (furosemida); - O ramo descendente fino é altamente permeável à água, e o ramo ascendente fino e o espesso são impermeáveis.
Túbulo distal	<ul style="list-style-type: none"> - Reabsorve 5% do sódio filtrado; - É o local de ação de diuréticos tiazídicos; - Tem impermeabilidade à água; - É o principal sítio de regulação da reabsorção de cálcio, sob ação do PTH.
Ducto coletor	<ul style="list-style-type: none"> - É capaz de reabsorver grande quantidade de água livre, sob ação do ADH, e de concentrar a urina até 1.200mOsm/L; - Se o ADH estiver suprimido, poderá diluir a urina até uma concentração mínima de 50mOsm/L; - É responsável pela reabsorção de Na^+ e pela secreção de K^+ e H^+, mediados pela aldosterona; - É importante no equilíbrio acidobásico; - É o local final de modificação da urina.

132

Métodos complementares diagnósticos em Nefrologia

1. Introdução

Os métodos complementares são de grande utilidade para o diagnóstico de distúrbios dos rins e do trato urinário; incluem análise da urina (urinálise), exames de sangue que refletem a função renal, métodos de diagnóstico por imagem e coleta de amostras de tecido e de células (biópsia renal).

2. Análise da urina

A análise de amostra de urina é um dos principais exames em Nefrologia.

A - Cor e aspecto

Amarelo-clara/âmbar	Normal
Amarelo-escura	Urina concentrada (desidratação)
Amarelo-escura/marrom	Bilirrubina (colúria), cloroquina, nitrofurantoína
Laranja	Rifampicina, desidratação, fenazopiridina (Pyridium®), sulfassalazina
Vermelha/marrom	Hematúria, hemoglobinúria, mioglobinúria, necrose tubular aguda, rabdomiólise, fenitoína, beterraba
Vinho	Porfírias
Turva/leitosa	Infecções, piúria, quilúria, fungos, cristais de fosfato, propofol
Rosa	Cristalúria de ácido úrico maciça
Azul/verde	Azul de metileno, <i>Pseudomonas</i> , amitriptilina, propofol, analgésico urinário (Sepurin®)

B - Odor

Fétido	Infecção urinária
Adocicado	Cetonúria
De óleo de peixe	Hipermetioninemia
De mofo	Fenilcetonúria

C - Densidade

- A densidade urinária normal varia de 1.015 a 1.025 e é determinada pela concentração de solutos na urina;
- Densidade urinária de 1.000 a 1.003 = hiperdiluição urinária, que pode ocorrer no *diabetes insipidus* e na polidipsia psicogênica;
- Densidade >1.032 pode ser compatível com glicosúria, e, quando >1.040, devem-se considerar agentes osmóticos extrínsecos, como contrastes osmóticos.

D - Parâmetros químicos

pH	<ul style="list-style-type: none"> - Não identifica nem exclui patologia renal; - Varia entre 4,5 e 8, mas o valor esperado para urina normal é de 5 a 6; - pH alcalino (≥ 7) sugere infecção urinária, uso de diuréticos, vômitos; dieta vegetariana; - pH urinário ácido pode ocorrer na acidose metabólica e na dieta rica em carnes; - Nas acidoses tubulares, a urina tende a ficar alcalina, apesar da acidose metabólica.
Bilirrubina e urobilinogênio	<ul style="list-style-type: none"> - Na hiperbilirrubinemia direta (estase biliar), a pesquisa de bilirrubina na urina é positiva; - Na hiperbilirrubinemia indireta (hemólise), a pesquisa de bilirrubina na urina é negativa; - O urobilinogênio urinário é normal nas icterícias obstrutivas, contudo pode ser alto em casos de hemólise e hemorragias digestivas; - A quantidade de urobilinogênio considerada normal na urina é de 0,2 a 1mg/dL.
Esterase leucocitária e nitrito	Positividade sugere infecção urinária, porém sua negatividade não exclui processos infecciosos.
Glicose	<ul style="list-style-type: none"> - A presença de glicosúria geralmente indica glicemia $>180\text{mg/dL}$; - Ocorre não só na hiperglicemia, mas também em casos de lesão tubular, como a glicosúria renal e a síndrome de Fanconi.
Corpos cetônicos	<ul style="list-style-type: none"> - Acetoacetato e acetona podem aparecer na urina de pacientes em jejum prolongado, cetoacidose diabética ou alcoólica; - Geralmente, são detectados com a reação de nitroprussiato. Entretanto, o beta-hidroxibutirato, principal corpo cetônico (80%), não é detectado pela reação com nitroprussiato, o que pode resultar em falso negativo.
Hemoglobina e mioglobina	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinúria ocorre quando a capacidade da haptoglobina do plasma em se ligar à hemoglobina livre é excedida; - A principal causa de hemoglobinúria é a hemólise; - A presença de mioglobinúria se deve à rabdomiólise; - A presença de urina vermelha, com reação negativa na fita, pode representar a excreção de pigmentos após a ingestão de medicamentos (fenazopiridina, rifampicina), alimentos (beterraba) ou a presença de porfiria.

E - Proteinúria

- Proteinúria fisiológica até 150mg/24 horas para adultos e 140mg/m² para crianças;
- Proteinúria ocorre, em geral, por lesão tubular ou glomerular;
- Pode ocorrer proteinúria transitória por:
 - Infecção urinária;
 - Febre;
 - Exposição ao frio ou calor;
 - Exercício físico;
 - Postural (proteinúria ortostática);
 - Convulsões.
- Proteinúria >3,5g/24 horas é considerada proteinúria em faixa nefrótica;
- Interpretação dos valores encontrados na quantificação de albumina urinária:
 - Até 30mg/d: normoalbuminúria;
 - 30 a 300mg/d: microalbuminúria;
 - Acima de 300mg/d: macroalbuminúria.

F - Sedimento urinário

O exame microscópico do sedimento urinário pode indicar a presença de nefropatia e, muitas vezes, a natureza e a extensão das lesões (Tabela a seguir).

Células	<ul style="list-style-type: none"> - Podem ser provenientes de descamação do epitélio do trato urinário ou dos elementos celulares do sangue (eritrocitos, linfócitos, neutrófilos); - Na presença de proteinúria, pode ocorrer degeneração gordurosa das células epiteliais, com a inclusão de partículas de gordura no interior dessas células (corpúsculos ovais); - Leucócitos e hemácias podem ser provenientes tanto dos rins como de qualquer parte do trato urinário. É considerada normal a presença de até 10 leucócitos por campo e 3 hemácias por campo no sedimento urinário; - Na hematúria de origem glomerular, encontramos hemácias dismórficas; o mesmo não ocorre na hematúria baixa; - A leucocitúria reflete infecção ou inflamação do trato urinário, portanto, pode estar presente em quadros de infecção do trato urinário, pielonefrite, glomerulonefrite, nefrite intersticial aguda, entre outros; também pode resultar de contaminação urinária causada por secreções vaginais, principalmente em mulheres jovens; - A presença de eosinofilúria é um marcador de nefrite intersticial alérgica, mas também pode ser encontrada em alguns tipos de glomerulonefrite, prostatites, pielonefrite crônica e embolia por colesterol.
	<ul style="list-style-type: none"> - São elementos do sedimento urinário de grande importância na distinção entre nefropatia primária e doença do trato urinário baixo;
	<ul style="list-style-type: none"> - Hialinos: são compostos principalmente por mucoproteína de Tamm-Horsfall, sem inclusões. Clinicamente, possuem pouco significado, podendo ser fisiológicos;
	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitários: são compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e leucócitos. Aparecem na inflamação intersticial e em pielonefrites;
	<ul style="list-style-type: none"> - Hemáticos: são compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e hemácias. A presença desse tipo de cilindro é altamente indicativa de doença glomerular, mas tem associação ao exercício, à desidratação ou ao uso de diurético;
	<ul style="list-style-type: none"> - Celulares/epiteliais: são compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e células epiteliais descamadas. A presença de cilindros epiteliais é sugestiva de lesão tubular (necrose tubular renal, nefrite intersticial aguda) e pode ocorrer também na glomerulonefrite proliferativa; - Granulosos: cilindros epiteliais com fragmentos de células que se desintegraram; podem ser fisiológicos ou estar associados a quadro de lesão tubular, como a necrose tubular aguda; - Céreos: são cilindros muito largos, que refletem a fase final da dissolução dos cilindros epiteliais. Estão associados a estase urinária e ocorrem nos estágios finais da doença renal crônica; - Gordurosos: são cilindros hialinos impregnados de gotículas de gordura, também chamados de corpos lipoides. Ocorrem em casos de síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Cristais	<ul style="list-style-type: none"> - Podem ser de diferentes composições e significados; - A presença de cristais de ácido úrico, fosfato e oxalato de cálcio pode ser fisiológica, já que essas substâncias podem cristalizar em decorrência de alterações de pH e temperatura; - Cristais de estruvita são incomuns e podem estar relacionados a litíase associada a infecções por bactérias produtoras de uréase (<i>Klebsiella, Proteus</i>); - Os cristais de cistina também são incomuns e a cistinúria deve ser investigada; - Os cristais de ácido úrico (em pacientes normais ou na vigência de insuficiência renal aguda) são relacionados com síndrome de lise tumoral; os cristais de oxalato ou fosfato de cálcio (os de oxalato de cálcio na vigência de insuficiência renal aguda podem sugerir ingestão de etilenoglicol).
-----------------	---

3. Avaliação da função renal

Uma vez detectada a doença renal, é preciso determinar a existência ou o grau de disfunção renal. A taxa de filtração glomerular geralmente é considerada a melhor medida de função renal. A atual classificação padroniza a estimativa do *clearance* de creatinina em adultos com apenas uma das 2 primeiras fórmulas (Tabela a seguir), ou a medida direta do *clearance* de creatinina por meio da 3ª fórmula.

Equações para estimar o Ritmo de Filtração Glomerular (RFG)

1ª – MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study*)

$$\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} \times 0,472 \text{ (se mulher)} \times 1,21 \text{ (se negro)}$$

2ª – Cockcroft-Gault

$$\text{ClCr (mL/min)} = [((140 - \text{idade}) \times \text{peso}) / (72 \times \text{Cr})] \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

3ª – Clearance de creatinina medido na urina de 24 horas

$$\text{ClCr (mL/min)} = [\text{creatinina urinária (mg/dL)} \times \text{volume urinário (mL)}] / [\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times \text{tempo (min)}]$$

A fórmula de estimativa do *clearance* de creatinina mais recomendada é o MDRD, pois tem maior acurácia e precisão. No entanto, a equação de Cockcroft-Gault é a mais utilizada, pela sua praticidade.

Em crianças, a medida do *clearance* de creatinina pode ser feita de forma direta, a partir da urina de 24 horas. É possível, ainda, estimá-la em crianças pela fórmula de Schwartz, descrita a seguir:

$$\text{ClCr (mL/min)} = k \times \text{altura (cm)} / \text{creatinina plasmática (mg/dL)}$$

* *k*: constante diretamente proporcional ao componente muscular corpóreo, que varia com a idade. O valor da constante *k* é de 0,33 para bebês que nasceram prematuros, durante o 1º ano de vida; 0,45 para bebês que nasceram a termo, durante o 1º ano de vida; 0,55 para crianças de ambos os sexos e adolescentes do sexo feminino; e de 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

4. Métodos de imagem

Diversos métodos de imagem podem ser úteis na avaliação de um paciente portador de doença renal aguda e/ou crônica (Tabela a seguir).

Radiografia de abdome	<ul style="list-style-type: none"> Determinação do tamanho e do formato dos rins; detecção de nefrolitíase (radiopaco) e nefrocalcinose
Ultrassonografia	<ul style="list-style-type: none"> - Recém-nascidos: avaliação de massas abdominais, infecções do trato urinário e defeitos congênitos da via urinária; - Método excelente para estimar o tamanho dos rins e diagnosticar alterações renais, como hidronefrose, sinais de nefropatia crônica e nefrolitíase; - Com <i>Doppler</i>, permite avaliar a vasculatura renal e estimar possíveis estenoses vasculares; - Vantagens: técnica simples, indolor, de baixo custo e segura; não há necessidade de contrastes nefrotóxicos; - Rins aumentados de tamanho: nefropatia do HIV, doença renal policística, hidronefrose, nefropatia diabética; - Rins pequenos: estenose de artéria renal, hipoplasia congênita, glomerulonefrite crônica, nefrite intersticial crônica, nefrosclerose hipertensiva.

Tomografia computadorizada	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação de tipo e extensão de tumores renais; - Identificação da presença de cálculos; - Avaliação de massas que deformam o trato urinário; - Avaliação de tumor vesical; - Possibilidade de confirmar estenoses renais sugeridas pela ultrassonografia <i>Doppler</i>; - Desvantagem de utilizar contraste iodado.
Ressonânci a magnética	<ul style="list-style-type: none"> - Mais custosa do que a tomografia; - Não utiliza contraste iodado, logo pode ser utilizada em alérgicos a iodo; - Avaliação das artérias renais, contudo pode superestimar o tamanho da estenose e produz pouca informação funcional; - Avaliação de trombose de veia renal e tumores renais em alérgicos a iodo; - Contraindicada em caso de ClCr <30mL/min, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica.
Urografia excretora	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação detalhada da anatomia pielocalcial, do tamanho e da forma renal; - Útil na detecção de cálculos renais e na definição da altura da obstrução do trato urinário; - Desvantagem de utilizar contraste iodado.
Arteriografia renal	<ul style="list-style-type: none"> - Considerada padrão-ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal; - Exame invasivo, que utiliza contraste iodado; - Avaliação em busca de evidências de vasculite; distinção de massas vasculares <i>versus</i> sólidas; - Principais complicações: ateroembolismo por cristais de colesterol e nefropatia por contraste; - Cada vez mais utilizada para o tratamento de estenose de artéria renal por angioplastia, com ou sem colocação de <i>stent</i>.
Cintilografia renal	<ul style="list-style-type: none"> - Com DMSA, é útil para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral e cicatrizes renais; - Com DTPA (renograma) e captopril, é um exame funcional excelente para triagem de hipertensão renovascular; - Vantagens de não ser operador-dependente e de não utilizar contraste iodado nem gadolínio.
Uretrocistografia miccional	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da uretra, da bexiga e da micção e detecção de refluxo ureteral; - Indicações clínicas: traumatismo uretral, perda involuntária de urina, estenose de uretra e refluxo ureteral; - Desvantagem: utiliza contraste iodado.
Urografia retrógrada	<ul style="list-style-type: none"> - Imagens de bexiga, ureteres e porção inferior dos rins; - Avaliação de obstrução ureteral; - Desvantagens: risco de infecção e necessidade de anestesia.

5. Biópsia renal

A biópsia renal geralmente é realizada por via percutânea e guiada por ultrassonografia. As principais indicações para a sua realização são as seguintes:

- Investigação de síndrome nefrótica (de rotina em adultos e apenas em casos atípicos em crianças);
- Insuficiência renal aguda (apenas se as causas pré e pós-renais e a necrose tubular aguda forem excluídas);
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva;
- Doença sistêmica com acometimento renal;
- Insuficiência renal crônica com rins de tamanho normal e ecogenicidade preservada.

A biópsia renal tem como contraindicações:

- Rim único;
- Pielonefrite aguda;
- Abscesso perinefrítico;
- Neoplasia renal;
- Disfunção sanguínea;
- Hipertensão arterial não controlada;
- Uremia;
- Obesidade;
- Paciente pouco colaborativo.

133

Distúrbios do potássio

1. Introdução aos distúrbios hidroeletrolíticos

- Distúrbios eletrolíticos podem ser consequência de algo grave não claramente exposto (por exemplo, hiponatremia em paciente com câncer de pulmão);
- Além disso, o distúrbio eletrolítico, por si só, pode causar a morte do paciente (por exemplo, diabético que usa captopril e se apresenta com potássio = 8mEq/L);
- O tratamento inadequado desse quadro pode levar o paciente a ter sequelas ou a morte (por exemplo, paciente com sódio sérico = 108mEq/L, no qual é prescrita solução de sódio concentrada; o sódio sobe para 120mEq/L em 3 horas, causando mielinólise pontina central);
- Além disso, algumas medicações e drogas (*ecstasy*) podem levar a alterações hidroeletrolíticas importantes, levando a distúrbios do sódio.

Há inúmeros exemplos de distúrbios hidroeletrolíticos, pacientes em uso de diuréticos, submetidos a cirurgias, queimados, com choque séptico etc., por isso é frequentemente abordado nos concursos.

2. Hipercalemia

A - Definição

K⁺ > 5mEq/L

A hipercalemia é um distúrbio eletrolítico comum. Como diversas medicações utilizadas com frequência podem interferir na homeostasia normal do potássio, a hipercalemia muitas vezes é iatrogênica e, portanto, evitável. A hipercalemia severa está associada à alteração das funções neuromuscular, cardíaca ou renal.

Principais causas de hipercalemia

Aumento da liberação de potássio das células

- Pseudo-hipercalemia;
- Acidose metabólica;
- Deficiência de insulina, hiperglycemia e hiperosmolalidade;
- Maior catabolismo tecidual;
- Betabloqueadores;
- Exercício;
- Paralisia periódica hipercalêmica;
- De outros:
 - Uso de digitálicos;
 - Transfusão de células vermelhas;
 - Succinilcolina;
 - Cloridrato de arginina;
 - Ativadores de canais de potássio dependentes de ATP (por exemplo, inibidores de calcineurina, diazóxido, minoxidil e alguns anestésicos voláteis).

Redução da excreção de potássio urinário

- Redução da secreção de aldosterona;
- Resposta reduzida à aldosterona;
- Redução da distribuição de sódio e água nos túbulos contorcidos distais:
 - Diminuição do volume sanguíneo.
- Insuficiências renais aguda e crônica;
 - De outros:
 - Insuficiência seletiva na secreção de potássio;
 - Síndrome de Gordon;
 - Ureterojejunostomia.

B - Quadro clínico

a) Miocárdio

No ecocardiograma (ECG), podem ser encontradas as seguintes alterações (Figura 1):

- Onda T apiculada ("em tenda");
- Achatamento da onda P;
- Prolongamento do intervalo PR;
- Alargamento do intervalo QRS;
- Ritmo idioventricular;
- Formação de onda sinusoidal;
- Fibrilação ventricular ou assistolia.

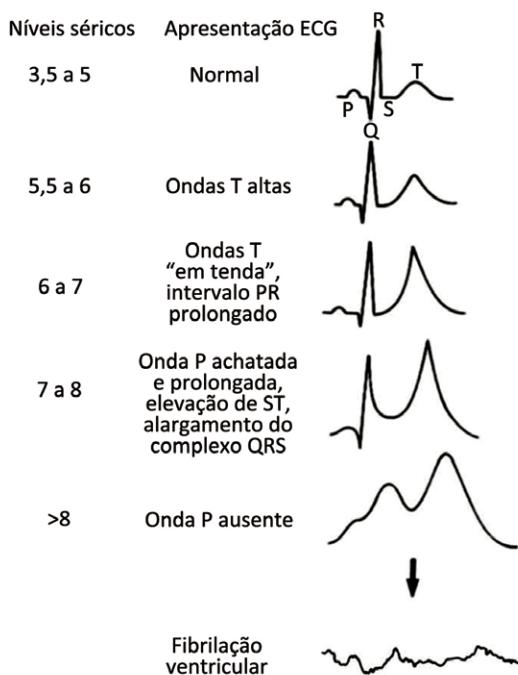


Figura 1 - Correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipercalemia

b) Musculoesquelético

Fraqueza muscular, fadiga e, raramente, paralisia flácida ascendente e insuficiência respiratória.

c) Hormonais e renais

Aumento da insulina e aldosterona.

C - Tratamento

Medidas que não alteram o potássio sérico, mas promovem a estabilização elétrica da membrana celular	
Gluconato ou cloreto de cálcio a 10%	10mL diluídos em soro fisiológico a 0,9% (100mL); corrida em 2 a 5 minutos, com monitorização cardíaca contínua, e repetição do ECG (pode-se repetir a dose; proporciona proteção por 30 a 60 minutos)
Medidas que promovem diminuição do pool corpóreo de potássio por aumento da excreção	
Diuréticos	Eurosemida 1mg/kg IV (até 4/4h)

Medidas que promovem diminuição do pool corpóreo de potássio por aumento da excreção	
Resina trocadora de cátions (Sorcal®)	15 a 20g diluídos em 100mL de manitol (isômero do sorbitol) a 10 ou 20% (8/8h a 6/6h) em uso por via oral (preferência); hipótese de dobrar a dose se necessário; 30g diluídos em veículo aquoso (por exemplo: 200mL de metilcelulose a 1% ou 100mL de sorbitol); como enema de retenção, diariamente, para 2,3 uso retal (se houver vômitos)
Diálise	Indicada na hipercalemia refratária ao tratamento
Medidas que promovem translocação do potássio do meio extracelular para o intracelular	
Inalação com beta-2-agonista	Fenoterol 10 gotas, até 4/4h
Solução polarizante	Insulina regular: 10 unidades IV + 50g de glicose (soro glicosado a 10%: 500mL) até 4/4h; cuidado com hipoglicemia; devem-se realizar glicemias capilares (dextros)
Bicarbonato de sódio	1mEq/kg de peso IV lento, até 4/4h; cuidado com excesso de volume

3. Hipocalemia

A - Definição

$K^+ <3,5\text{mEq/L}$

Na maioria das pessoas, as perdas de potássio ocorrem a partir do trato gastrintestinal, pele ou rins.

Causas maiores de hipocalémia	
Ingesta de potássio reduzida	
Translocação do potássio extracelular para o meio intracelular	
- Alcalose metabólica;	
- Aumento da insulina sérica;	
- Estimulação beta-adrenérgica (estresse ou uso de beta-agonistas);	
- Paralisia hipocalêmica periódica;	
- Franco aumento da eritropoese e leucopoese;	
- Hipotermia;	
- Intoxicação por cloroquina.	
Aumento das perdas gastrintestinais	
- Vômitos;	
- Diarreia;	
- Sonda nasogástrica;	
- Abuso de laxantes.	
Aumento das perdas urinárias	
- Diuréticos;	
- Síndromes de excesso mineralocorticoide;	
- Presença de ânions tubulares não reabsorvíveis;	
- Acidose tubular renal;	
- Hipomagnesemia;	
- Anfotericina B, aminoglicosídeos, penicilinas em excesso;	
- Nefropatias depletoras de sal (Síndromes de Bartter e de Gitelman);	
- Poliúria.	
Aumento da sudorese	
Diálise	
Plasmaférrese	

B - Quadro clínico

Em geral, as manifestações aparecem com $K^+ <3\text{mEq/L}$.

a) Miocárdio

Distúrbios de ritmo cardíaco, bem como de condução. Dentre as alterações no ECG, temos (Figura 2):

- Achatamento da onda T;
- Ondas U (concavidade para baixo ao final da onda T);

- Depressão do segmento ST;
- Prolongamento do intervalo PR;
- Prolongamento do intervalo QU (início do QRS ao final da onda U);
- Arritmias (principalmente em cardiopatias e uso de digitálicos);
- Atividade elétrica sem pulso ou assistolia.

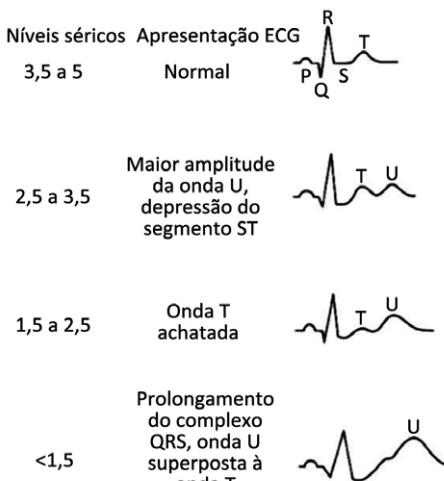


Figura 2 - Correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipocalemia

A Tabela a seguir compara as principais alterações eletrocardiográficas da hipocalemia com as da hipercalemia:

Hipocalemia	Hipercalemia
Achatamento da onda T	Onda T apiculada ("em tenda")
Ondas U (concavidade para baixo ao final da onda T)	Achatamento da onda P
Prolongamento do intervalo PR	Prolongamento do intervalo PR
Prolongamento do intervalo QU (início do QRS ao final da onda U)	Alargamento do intervalo QRS
Depressão do segmento ST	Formação de onda sinusoidal
Arritmias (principalmente em cardiopatias e uso de digitálicos)	Ritmo idioventricular
Atividade elétrica sem pulso ou assistolia	Fibrilação ventricular ou assistolia

b) Musculoesquelético

Mialgia, fraqueza muscular e tetraplegia flácida.

c) Outros

Rabdomiólise, mioglobinúria, injúria renal aguda, íleo paralítico e poliúria por tubulopatia.

C - Tratamento

KCl xarope a 10%	<ul style="list-style-type: none"> - 15mL contêm 20mEq de potássio; - Dose usual: 10 a 20mL após as refeições, 2 a 4x/d.
KCl comprimido (Slow-K®)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 comprimido tem 8mEq de potássio; - Dose usual: 1 a 2 comprimidos após as refeições, 3 a 4x/d.
KCl a 19,1% IV	<ul style="list-style-type: none"> - Cada 1mL contém 2,5mEq de potássio; - Concentração recomendada em veia periférica: 20 a 40mEq/L; - Concentração máxima em veia periférica: 40 a 60mEq/L; - Concentração recomendada em veia central: 100 a 200mEq/L; - Concentração máxima em veia central: 200 a 400mEq/L; - Velocidade ideal para reposição de potássio: 5 a 20mEq/h; - Velocidade máxima para reposição de potássio: 40 a 100mEq/h.

A reposição de potássio por via oral é preferível por ser mais segura e fisiológica.

134

Distúrbios do sódio

1. Hipernatremia

A - Definição

$\text{Na}^+ > 145 \text{mEq/L}$

Trata-se de distúrbio de deficiência de água.

Causas

- Medicamentos: diuréticos de alça, lítio, anfotericina B, foscarnete e demeclociclina;
- Hiperglicemia com diurese osmótica e perda de água;
- Fase poliúrica de necrose tubular aguda (incluir pós-alívio de obstrução de vias urinárias);
- Perdas pela pele (queimaduras, sudorese excessiva);
- Alterações eletrolíticas: hipercalcemia ou hipocalcemia (causando diabetes insipidus nefrogênico adquirido);
- Doença renal intrínseca (perda de água livre);
- Perdas por trato gastrintestinal (vômitos, diarreia, fistulas, sonda nasogástrica);
- Gravidez (vasopressina);
- Diabetes insípidus central e nefrogênico (apresenta-se com hipernatremia e urina hipotônica; central: trauma craniocefálico, tumores do Sistema Nervoso Central – SNC –, aneurisma, meningite, encefalite, cistos, sarcoidose, tuberculose, histiocitose; nefrogênico: congênito, hipercalcemia, hipocalcemia, doença cística medular e as medicações citadas).

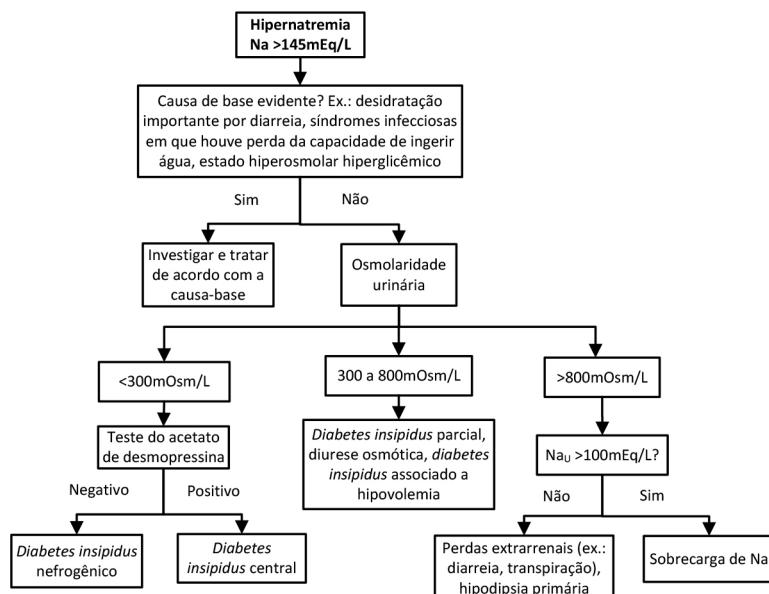


Figura 1 - Investigação summarizada da hipernatremia

B - Quadro clínico

Sintomas	Sede, fraqueza muscular, irritabilidade, confusão, déficit neurológico focal, convulsão, coma; principalmente nos pacientes agudos
Exame físico	Desidratação, rebaixamento do nível de consciência

C - Quadros laboratorial e de imagem

Osmolalidade sérica (proporcional aos sintomas)	- >320mOsm/L = confusão; - >340mOsm/L = coma; - >360mOsm/L = apneia e morte.
Volume urinário	<500mL/d, osmolalidade urinária >800mOsm/kgH ₂ O. Caso contrário, possível deficiência de hormônio antidiurético (ADH) ou doença renal
Glicemia	Quadros de descompensação diabética (hiperglicemias)
Cálcio e potássio	Hipercalcemia, hipocalcemia
Tomografia computadorizada de crânio	Tumores, trauma, acidente vascular cerebral (<i>diabetes insipidus central</i>)

D - Tratamento

- Pacientes hipovolêmicos: soro fisiológico a 0,9% até a estabilização hemodinâmica;
- Após a estabilização, iniciar a correção do sódio com soro hipotônico (0,45 ou 0,22%);
- Limite para variação do sódio para evitar edema cerebral iatrogênico: 0,5 a 1mEq/L/h, ou 12mEq em 24 horas;
- Calcular a variação do sódio com 1L da solução a ser infundida;
- A taxa de queda do sódio sérico é um dos parâmetros mais importantes no manejo dos pacientes, e uma queda muito rápida do sódio pode ser mais grave do que a própria hipernatremia.

Fórmulas importantes no manejo do sódio	
Preparações	Quantidades de sódio
Soro glicosado	Zero
Soro a 0,9% (fisiológico)	154mEq/L
Soro a 0,45% (soro ao meio)	77mEq/L
Soro a 3% (soro hipertônico)	513mEq/L
Água corpórea total por sexo e idade	
Homem jovem	Peso (kg) x 0,6
Homem idoso	Peso (kg) x 0,5
Mulher jovem	Peso (kg) x 0,5
Mulher idosa	Peso (kg) x 0,45
Variação esperada no sódio sérico com 1L de qualquer solução (apenas sódio)	
Variação do Na ⁺ estimada = $\frac{\text{Na}^+ \text{ paciente} - \text{Na}^+ \text{ infusão}}{(\text{1L da solução})}$ Água corpórea total + 1	
Variação esperada no sódio sérico com 1L de qualquer solução (contendo sódio e potássio)	
Variação do Na ⁺ estimada = $\frac{(\text{Na}^+ + \text{K}^+) \text{ paciente} - \text{Na}^+ \text{ infusão}}{(\text{1L da solução})}$ Água corpórea total + 1	

E - Complicações do tratamento

Da própria hipernatremia	Hemorragia do SNC
Da correção rápida do sódio	Edema cerebral, convulsões e coma
Excessiva quantidade de volume	Edema agudo pulmonar

2. Hiponatremia

A - Definição

Na⁺ <135mEq/L

Trata-se de distúrbio do excesso de água.

Causas	
Pseudo-hiponatremia (isotônica)	Na hiperlipidemia e na hiperproteinemia, quando a dosagem é feita por eletrofotometria (não ocorre com o método íon-seletivo)

Causas	
Medicamentos (em geral, é normovolêmica pela Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH – SSIAHD*)	Tiazídicos, neurolépticos, antidepressivos, opioides, benzodiazepínicos, ciclofosfamida, vincristina, clorpropamida, lítio, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, lamotrigina
Hiperglicemia	Provocação de diurese osmótica; correção do sódio: Na corrigido = Na medida + variação da glicemia. Variação da glicemia = somar 1,6 para cada 100 pontos de glicemia acima de 100mg/dL
Hipovolêmico-hipotônicas (quanto mais baixo o sódio, mais avançada está a doença)	Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), cirrose, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica
Hipovolêmico-hipotônicas (desidratação)	Perdas renais, perdas extrarrenais via trato gastrintestinal, grande queimadura, esmagamento
Euvolêmico-hipotônicas	Hipotireoidismo; insuficiência adrenal; polidipsia primária; SSIAHD

* SSIAHD – hiponatremia euvolêmica, ureia e creatinina normais, ácido úrico baixo, urina concentrada e hipertônica ($Na_u > 20mEq/L$). Causas: pós-operatório com hidratação hipotônica, acidentes vasculares cerebrais, lesões com efeito de massa no SNC, trauma cranioencefálico, insuficiência respiratória aguda, ventilação mecânica, tuberculose, abscesso pulmonar, síndrome paraneoplásica (câncer de pulmão, mediastino, rim, linfoma).

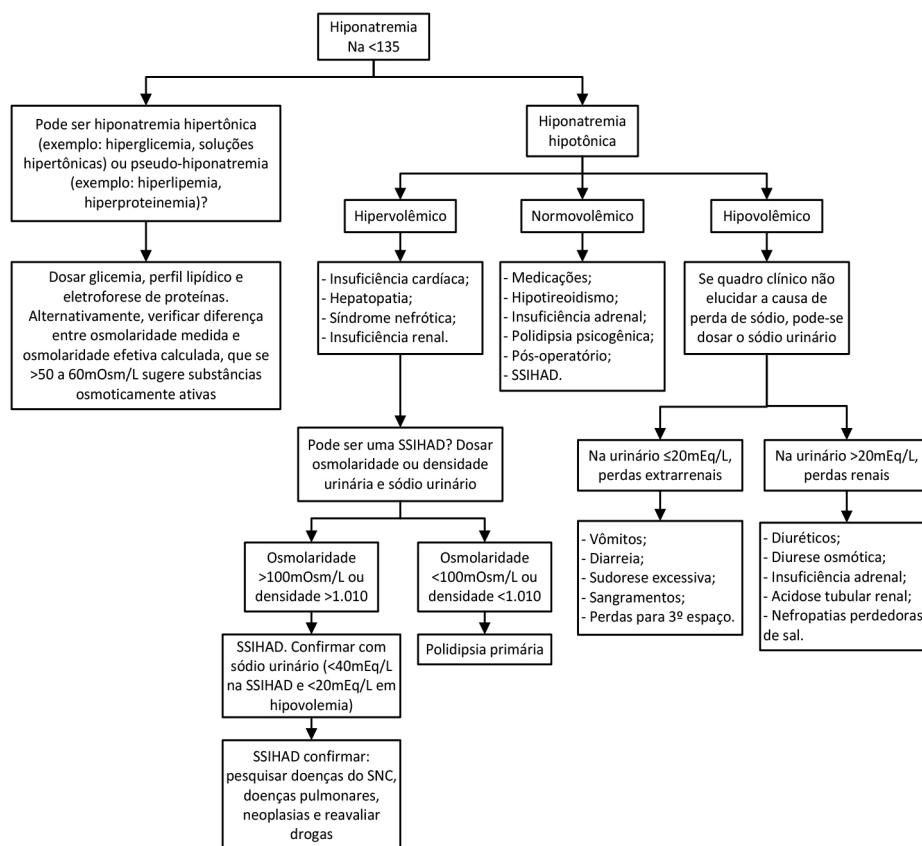


Figura 2 - Investigação sumarizada da hiponatremia

B - Quadro clínico

Sintomas	Fraqueza, adinamia, anorexia, fadiga, vômitos e mal-estar. Manifestações neurológicas, como sonolência, confusão, convulsões e coma. Insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e diarreia aguda podem ocorrer conforme a etiologia da hiponatremia.
Exame físico	Depende da etiologia da hiponatremia. São exemplos: edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, turgência jugular, B3, crepitação – ICC, ascite, ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias –, insuficiência hepática.

C - Quadro laboratorial

Osmolalidade plasmática	
Elevada	<i>Diabetes mellitus</i> , manitol, insuficiência renal avançada
Normal	Pseudo-hiponatremia – hiperlipidemia e hiperproteinemia, mieloma múltiplo
Baixa	Depleção do volume devido a perdas gastrintestinais ou renais, ou com hipervolemia em pacientes com insuficiência cardíaca ou cirrose; SSIADH; insuficiência adrenal, hipotireoidismo; corridas de maratona e ultramaratona devido à ingestão excessiva de água livre
Osmolalidade urinária	
Baixa	Hipervolemia – polidipsia, ICC, cirrose, doença renal
Normal	Medicamentos, SSIADH, hipotireoidismo, HIV, insuficiência adrenal
Alta	Hipovolemia – avaliação de sódio urinário
Concentração urinária de sódio	
<20mEq/L	Perda extrarenal (pele, trato gastrintestinal)
>20mEq/L	Perda renal (diuréticos, insuficiência adrenal, nefropatias perdedoras de sal, acidose tubular renal com bicarbonatúria)
Outros	
TSH, cortisol sérico, imagem de tórax (doenças pulmonares), tomografia de crânio (doença neurológica)	

D - Tratamento

- Pacientes hipovolêmicos/desidratados: soro fisiológico a 0,9% até a estabilização hemodinâmica;
- Em hiponatremias hipervolêmicas: restrição hídrica;
- Usar soluções hipertônicas (exemplo: NaCl a 3%), apenas se houver sintomas do SNC (confusão, rebaixamento do nível de consciência, convulsão);
- Na SSIADH, pode ser necessária solução hipertônica + furosemida ou antagonista do hormônio antidiurético – demeclociclina;
- Limite para variação do sódio para evitar síndrome de desmielinização osmótica (mielinólise pontina): 0,5 a 1mEq/L/h ou 12mEq em 24 horas;
- Calcular a variação do sódio com 1L da solução a ser infundida.

E - Complicações do tratamento

- Uma grave complicaçao do tratamento inadequado da hiponatremia é a desmielinização osmótica, que pode ocorrer de 2 a 6 dias após o tratamento;
- Fatores adjacentes podem colaborar para maior dano cerebral: hipóxia, alcoolismo e estado pós-operatório.

135

Distúrbios do cálcio

1. Introdução

- O adulto apresenta cerca de 1.000 a 1.500mg de cálcio, 99% no esqueleto;
- Os hormônios reguladores apresentam o seguinte papel no controle da calcemia:

PTH (hormônio da paratireoide)	Variação inversa à da calcemia. Aumenta a atividade dos osteoclastos, o que aumenta a concentração sérica do cálcio; também age nos rins, aumentando a absorção tubular distal de cálcio e a excreção renal de fósforo.
Vitamina D	As principais fontes são a dieta e a síntese na pele. A 1,25-hidroxivitamina D3 (calcitriol), forma ativa da vitamina D, é sintetizada principalmente no rim, e sua principal ação é aumentar a absorção intestinal do cálcio. A depleção de vitamina D está associada à diminuição de reabsorção tubular de cálcio, e a sua reposição está associada ao efeito contrário. No tecido ósseo, estimula a diferenciação de osteoclastos e, nas paratireoides, age diminuindo a secreção de PTH.
Calcitonina	Atua nos osteoclastos, diminuindo a sua atividade e consequentemente a reabsorção óssea.

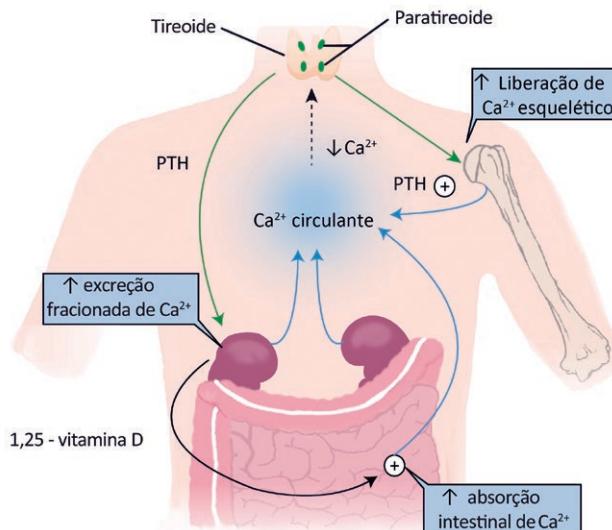


Figura 1 - Metabolismo do cálcio

2. Hipercalcemia

A - Definição

- Cálculo sérico $>10,5\text{mg/dL}$ ou cálculo iônico acima do valor normal;
- Diversos fatores influenciam a dosagem do cálculo sérico, como proteínas séricas, gamopatias monoclonais, desidratação, distúrbios do equilíbrio acidobásico;
- A hipoalbuminemia, apesar de diminuir o cálculo total, não interfere na concentração de cálculo ionizável. A calcemia deve ser corrigida de acordo com a concentração sérica de albumina, conforme a fórmula a seguir:

$$\text{Ca corrigido} = \text{Ca medido} + [(4 - \text{albumina}) \times 0,8]$$

A ligação do cálculo com as proteínas é pH-dependente. A alcalose aumenta a ligação do cálculo com proteínas, portanto diminui o cálculo ionizado. O contrário pode acontecer em quadros de acidose.

B - Etiologia e fisiopatologia

- A maioria dos casos de hipercalcemia é causada por aumento da reabsorção óssea;
- O hiperparatiroidismo primário é a principal causa de hipercalcemia. Em 80% dos casos, é causado por adenoma solitário de paratirose;
- A hipercalcemia da malignidade pode ocorrer por vários mecanismos: produção tumoral do PrPTH (80% das hipercalcemias em portadores de neoplasias); metástases osteolíticas; secreção ectópica de PTH pelo tumor (evento raro).

A Tabela a seguir resume as principais causas da hipercalcemia.

Hipercalcemia dependente do PTH

- Hiperparatiroidismo primário;
- Hiperparatiroidismo terciário;
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar;
- Hipercalcemia secundária ao lítio.

Hipercalcemia independente do PTH

- | | |
|---------------------------------|--|
| Hipercalcemia oncogênica | <ul style="list-style-type: none"> - Dependente de PrPTH; - Metástases osteolíticas e mieloma múltiplo; - Secreção ectópica de PTH pelo tumor; - Linfomas. |
|---------------------------------|--|

Hipercalcemia independente do PTH	
Hipercalcemia por excesso de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicação por vitamina D; - Doenças granulomatosas: aumento da conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-diidroxivitamina D por aumento da expressão da enzima 25-hidroxivitamina D1-hidroxilase na lesão; - Síndrome de Williams.
Outras causas	<ul style="list-style-type: none"> - Tireotoxicose; - Insuficiência adrenal; - Insuficiência renal aguda; - Insuficiência renal crônica com doença óssea adinâmica; - Imobilização; - Feocromocitoma; - Doença de Jansen; - Doença de Paget.
Hipercalcemia por drogas	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicação por vitamina A; - Síndrome leite-álcali; - Diurético tiazídico; - Antiestrogênicos (tamoxifeno); - Ganciclovir.

C - Achados clínicos

- Assintomática ou leve, na maioria dos casos;
- Pode apresentar sintomas inespecíficos como letargia, fraqueza muscular, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia;
- Sintomas gastrintestinais: constipação, anorexia, náuseas e vômitos;
- Sintomas neuropsiquiátricos são variáveis, como dificuldade de concentração, alteração da personalidade e depressão;
- A hipercalcemia pode diminuir os potenciais de ação miocárdica, o que resulta em encurtamento do intervalo QT;
- Manifestações renais, como nefrolitíase, podem ocorrer na hipercalcemia crônica;
- A hipercalcemia crônica pode induzir poliúria e polidipsia em até 20% dos casos, levando ao quadro de *diabetes insipidus nefrogênico*;
- Complicações: desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinoze, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite e até coma;
- A crise hipercalcêmica é uma emergência caracterizada por desidratação. São indicativos de gravidade: anorexia, náuseas, vômitos, confusão mental ou sonolência.

D - Diagnóstico

- O cálcio aumentado deve ser confirmado em novas dosagens ambulatoriais, e deve-se descartar a influência da hipoalbuminemia e do equilíbrio acidobásico sobre a concentração sérica do cálcio;

Princípios para estabelecer o diagnóstico etiológico da hipercalcemia	
Verificar o PTH	PTH elevado em pacientes com hipercalcemia e sem insuficiência renal sugere o diagnóstico de hiperparatiroidismo primário.
Verificar o PrPTH	Níveis elevados de PrPTH sugerem o diagnóstico de hipercalcemia da malignidade.
Vitamina D e metabólitos	Níveis elevados de calcidiol indicam ingestão excessiva de vitamina D. A concentração de 1,25-diidroxivitamina D aumentada pode indicar produção desta por doenças granulomatosas ou linfoma.
Outras causas	A presença de níveis diminuídos de PTH, PrPTH, vitamina D e seus metabólitos sugere outras causas de hipercalcemia, como hipertireoidismo ou doença de Paget.

- A Figura 2 apresenta um algoritmo auxiliar para o diagnóstico da causa etiológica da hipercalcemia.

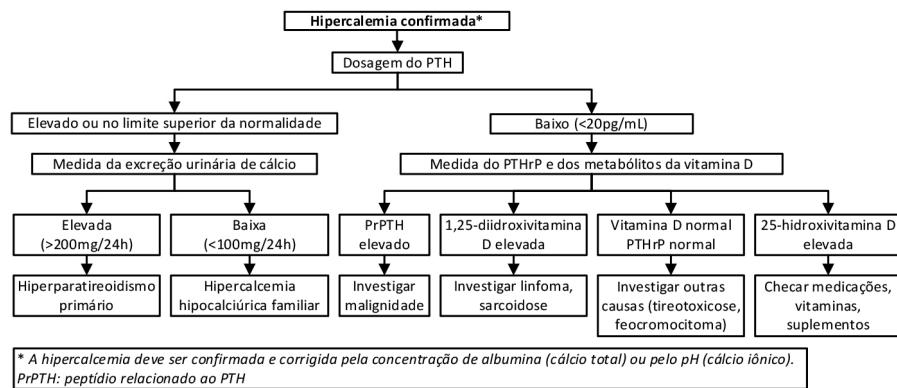


Figura 2 - Investigação da causa da hipercalcemia

E - Tratamento

- Depende da sua severidade;
- A Tabela a seguir e a Figura 3 sumarizam o tratamento da hipercalcemia:

Hipercalcemia leve a moderada (cálcio sérico <14mg/dL)

- 1- Hidratação vigorosa com soro fisiológico: 4 a 6L em 24 horas. A hidratação, isoladamente, já causa uma queda significativa da concentração sérica de cálcio.
- 2 - Pamidronato: 90mg IV, durante 4 a 6 horas. Hidratação, furosemida e pamidronato promovem normalização do cálcio em 90% dos pacientes.
- 3 - Furosemida: 20 a 40mg IV, 12/12h, até 6/6h. Iniciar apenas depois de uma adequada reidratação e uma boa diurese.
- 4 - Corticosteroídes: prednisona 1mg/kg de peso. Deverão ser prescritos quando houver linfoma e mieloma e ser evitados em outras condições.

Hipercalcemia grave (cálcio >14mg/dL)

- 1- Hidratação, pamidronato e furosemida: conforme descrito.
- 2 - Calcitonina: 4 a 8UI/kg de peso IM ou SC, 12/12h, por 24 horas.
- 3 - Diálise.

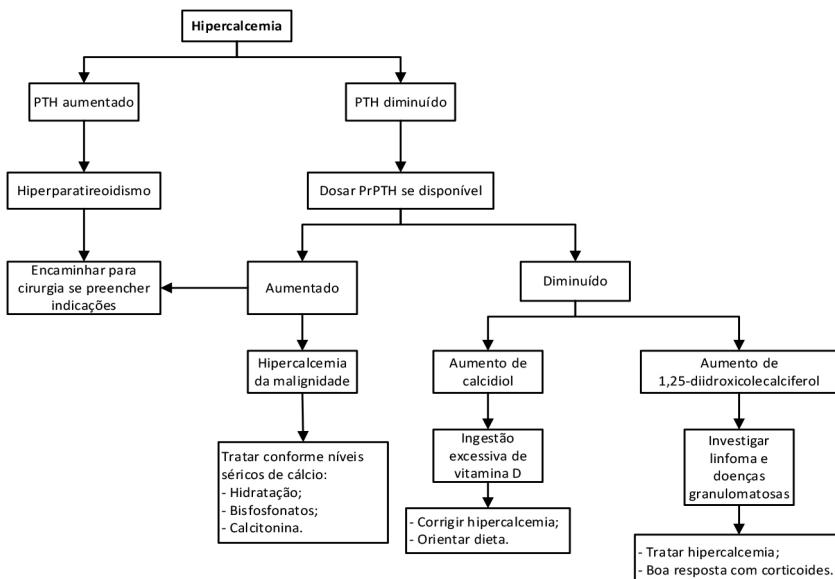


Figura 3 - Tratamento

3. Hipocalcemia

A - Definição

Cálcio total <8,5mg/dL ou 2,2mm ou cálcio ionizado inferior aos limites da normalidade.

B - Etiologia e fisiopatologia

Principais causas de hipocalcemia	
Hipoparatiroidismo	O montante de PTH produzido pela paratireoide é insuficiente para manter adequado o metabolismo do cálcio. A causa mais comum de hipoparatiroidismo em adultos é a retirada cirúrgica das glândulas paratireoides, secundária às tireoidectomias realizadas para câncer de tireoide.
Pseudo-hipoparatiroidismo	Também denominado síndrome de resistência ao paratormônio. Os pacientes, nesse caso, apresentam achados laboratoriais compatíveis com hipoparatiroidismo (hipocalcemia e hipofosfatemia), com níveis de PTH aumentados e falta de resposta dos tecidos-alvo ao paratormônio.
Outras causas	A hipoalbuminemia pode levar à mensuração de cálcio total diminuído; por esse motivo, a concentração de cálcio sérico deve ser ajustada para a concentração de albumina.

Causas associadas a PTH diminuído

- Agenesia da paratireoide (isolada ou associada a outras anormalidades, como na síndrome de DiGeorge);
- Destrução da paratireoide (radiação, cirurgia, metástases e doenças infiltrativas);
- Doença autoimune das paratireoides (isolada ou associada à doença poliglandular autoimune tipo 1);
- Defeitos de função da paratireoide (alterações genéticas do PTH, hipomagnesemia, síndrome da fome óssea e alteração dos receptores de cálcio).

Causas associadas a PTH aumentado

- Hiperparatiroidismo secundário;
- Deficiência de vitamina D;
- Resistência à vitamina D (raquitismo e osteomalácia);
- Resistência a paratormônio (pseudo-hipoparatiroidismo ou hipomagnesemia);
- Medicações;
- Pancreatite aguda;
- Lise tumoral maciça;
- Metástases osteoblásticas;
- Sepse;
- Hiperventilação;
- Doença renal.

C - Achados clínicos

- Dependem da severidade e da cronicidade da condição e estão relacionados, principalmente, com as hiperexcitabilidades neuromuscular, cardíaca e oftalmológica, além de alterações de dentes e anexos;
- A hipocalcemia aguda tem como marca registrada a tetania, que varia desde parestesias de extremidades e periorais até espasmo carpopedal, laringoespasmo e contrações musculares severas;
- Os achados clássicos de irritabilidade neuromuscular são os sinais de Trousseau e Chvostek;
- Convulsões podem ser a única manifestação de hipocalcemia;
- Os pacientes podem, ainda, apresentar disfunção cardíaca sistólica, prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas secundárias;
- As alterações esqueléticas são, em grande parte, dependentes da causa da hipocalcemia.

D - Exames complementares e diagnóstico

- Para a avaliação da etiologia da hipocalcemia, devem ser dosados magnésio e fósforo. A hipomagnesemia pode induzir a resistência ou deficiência de PTH, levando a hipocalcemia. A dosagem de fósforo auxilia na determinação do diagnóstico diferencial;

- As principais causas de hipocalcemia no pronto-socorro são hipoparatiroidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal e hipomagnesemia;
- No hipoparatiroidismo, o cálcio sérico é baixo, com fósforo alto e PTH indetectável. As concentrações de 25-hidroxivitamina D e de 1,25-diidroxivitamina D são usualmente normais. No pseudo-hipoparatiroidismo, o quadro laboratorial é semelhante, porém os níveis de PTH se apresentam elevados;
- Nos pacientes com insuficiência renal crônica, a causa mais comum de hipocalcemia é o hiperparatiroidismo secundário.

E - Tratamento

O tratamento dependerá da etiologia e da severidade da hipocalcemia.

Hipocalcemia leve assintomática	Reposição de cálcio pela dieta ou por meio de formulações por via oral de cálcio. O aumento em 1.000mg/d na ingestão de cálcio é usualmente suficiente para controle.
Hipocalcemia sintomática	Reposição de cálcio intravenoso (100 a 200mg de cálcio elementar). Cada mL da solução de gluconato de cálcio a 10% tem 9mg de cálcio elementar, e cada mL de solução de cloreto de cálcio corresponde a 27mg de cálcio elementar. A reposição de vitamina D também é recomendada a esses pacientes, e o calcitriol, em dose inicial de 0,25 a 0,5µg/d, é a medicação de escolha para pacientes com hipocalcemia aguda, pois tem início de ação mais rápido.
Hipocalcemia crônica e hipoparatiroidismo	O objetivo do tratamento é restaurar os níveis de cálcio e fósforo para o mais próximo do normal possível; em geral, para níveis de cálcio entre 8 e 8,5mg/dL. Inicialmente, o paciente é tratado com a reposição por via oral de cálcio, em doses iniciais de 1,5 a 2g de cálcio elementar ao dia. Caso a reposição de cálcio seja insuficiente para a correção satisfatória da calcemia e da hiperfosfatemia, recomenda-se a reposição de vitamina D em dose inicial de 50.000UI/d ou o equivalente em forma de calcitriol 0,25 a 1µg/d.

136

Injúria renal aguda - classificação e diagnóstico

1. Definição

A Injúria Renal Aguda (IRA) é definida como um aumento abrupto (em 48 horas) da creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em relação à linha de base, ou um aumento na concentração de creatinina $>50\%$ em 7 dias ou oligúria de menos de $0,5\text{mL/kg/h}$ por mais de 6 horas. Atualmente, há tendência em chamá-la de lesão renal aguda.

2. Etiologia

A IRA pode ser dividida em 3 grandes grupos, de acordo com o mecanismo básico de lesão renal (Figura 1), conforme a Tabela a seguir:

IRA pré-renal	Este quadro ocorre devido à redução do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular. Na IRA pré-renal, a integridade do parênquima renal ainda está mantida (ocorre em 55 a 60% dos casos). É a causa mais comum de lesão renal aguda.
IRA renal ou intrínseca	<ul style="list-style-type: none"> - Há dano tissular renal (ocorre em 35 a 40%); - Deve ser considerada de acordo com os diferentes compartimentos renais afetados (vascular, glomerular, tubular e intersticial); - No ambiente intra-hospitalar, a necrose tubular aguda corresponde à principal causa de IRA renal.
IRA pós-renal	Há obstrução aguda do trato urinário (ocorre em <5%).

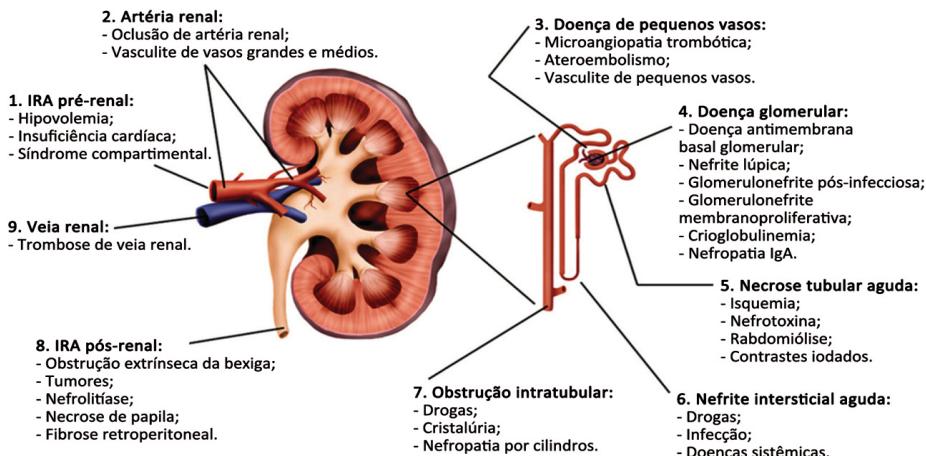


Figura 1 - Causas de injúria renal aguda: esta é classificada como pré-renal, renal e pós-renal. As causas renais são subdivididas de acordo com a região anatômica renal afetada (vascular, glomerular, tubular e intersticial)

Hoje em dia, há várias classificações para determinar IRA: RIFLE, AKIN e KDIGO.

	Critérios para lesão renal aguda			
	Critérios de creatinina sérica			
	RIFLE	AKIN	KDIGO	Critérios da produção de urina
Definição	Aumento da creatinina sérica de >50% com desenvolvimento ao longo de 7 dias	Aumento da creatinina no soro de 0,3mg/dL ou >50% com desenvolvimento ao longo de 48 horas	Aumento da creatinina sérica de 0,3mg/dL com desenvolvimento ao longo de 48 horas ou >50% com desenvolvimento de mais de 7 dias	Produção de urina de <0,5mL/kg/h por >6 horas
Encenação				
RIFLE – Risk Estágio AKIN/ KDIGO 1	Aumento da creatinina sérica de >50%	Aumento da creatinina no soro de 0,3mg/dL ou >50%	Aumento da creatinina no soro de 0,3mg/dL ou >50%	Produção de urina de <0,5mL/kg/h por >6 horas
RIFLE – Injury Estágio AKIN/ KDIGO 2	Aumento da creatinina sérica de >100%	Aumento da creatinina sérica de >100%	Aumento da creatinina sérica de >100%	Produção de urina de <0,5mL/kg/h durante >12 horas
RIFLE – Failure Estágio AKIN/ KDIGO 3	Aumento da creatinina sérica de >200%	Aumento da creatinina sérica de >200%	Aumento da creatinina sérica de >200%	Produção de urina de <0,3mL/kg/h para ≥24 horas ou anúria para ≥12 horas
RIFLE – Loss	Necessidade de terapia de substituição renal >4 semanas	--	--	--
RIFLE – End-stage	Necessidade de terapia de substituição renal >3 meses	--	--	--

AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

3. Causas

A - IRA pré-renal

Ocorre por hipoperfusão renal. É a causa mais comum de IRA.

- Achados:
 - Fluxo urinário reduz-se a menos de 400mL/dia;
 - Concentração urinária de sódio muito baixa (<20mEq/L);

- FE_{Na} muito baixa (<1%);
- Osmolaridade urinária elevada (>500mOsm/kg).

Causas	
Redução do volume intravascular	<ul style="list-style-type: none"> - Perdas renais: diurese osmótica, <i>diabetes insipidus</i>, insuficiência adrenal; - Perdas gastrintestinais: vômitos, aspiração nasogástrica, diarreia; - Perdas insensíveis superiores à ingestão de líquidos: idosos, hipertermia, queimados; - Hemorragias: traumáticas, cirúrgicas, gastrintestinais, pós-parto.
Redução do débito cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> Infarto agudo do miocárdio, arritmias, hipertensão arterial maligna, tamponamento cardíaco, miocardiopatias, disfunções valvares, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, ventilação assistida com pressão positiva
Redução do volume arterial efetivo e/ ou redução do fluxo plasmático renal	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência cardíaca congestiva; - Hipoalbuminemia: insuficiência hepática, síndrome nefrótica, desnutrição; - Perdas para o 3º espaço: peritonites, pancreatites, queimados, síndrome do esmagamento; - Vasodilatação sistêmica: sepse, síndrome hepatorenal; - Secundária a agentes externos: inibidores do sistema renina-angiotensina.

B - IRA renal

Ocorre dano tissular renal. Pode ter origem isquêmica ou nefrotóxica.

- Achados:
 - Fluxo urinário, em geral, reduz-se a menos de 400mL/dia;
 - Concentração de sódio urinário alta (>40mEq/L);
 - $\text{FE}_{\text{Na}} >1\%$;
 - Osmolaridade urinária próxima à plasmática (<250mOsm/kg).

Causas	
Necrose tubular aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Isquemia secundária a hipoperfusão renal (hipoperfusão, sepse, baixo débito cardíaco); - Toxinas e medicamentos: aminoglicosídeos, antifúngicos (anfotericina), imunossupressores (ciclosporina), antivirais (aciclovir), quimioterápicos (cisplatina), venenos (paraquat, peçonhas), anti-inflamatórios não hormonais, contrastes radiológicos, endotoxinas bacterianas, solventes orgânicos (etenoglicol); - Toxinas endógenas: rabdomiólise, hemólise na reação transfusional, malária, deficiência de G6PD, anemias microangiopáticas, hiperuricemias (síndrome de lise tumoral), cadeias leves (mieloma).
Nefrites intersticiais	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos: penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, sulfonamidas, diuréticos, anti-inflamatórios não hormonais; - Doenças autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, uveíte-nefrite intersticial, doença mista do tecido conjuntivo; - Infecções: pielonefrites; - Infiltrações: linfomas, leucemias, sarcoidose, rejeição celular aguda pós-transplantes.
Doenças vasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamatórias (vasculites): glomerulonefrite necrosante pauci-imune, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, doença do soro; - Microangiopáticas: síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome HELLP, hipertensão arterial maligna, esclerodermia, doença aterotrombótica (embolização de colesterol); - Macrovasculares: estenose de artérias renais, aneurismas, displasias.
Glomerulopatias	<ul style="list-style-type: none"> - Pós-infecciosas: glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica, endocardite, vírus, abscessos sistêmicos, shunts; - Glomerulonefrites membranoproliferativas; - Glomerulonefrites rapidamente progressivas: idiopática, lúpus, Wegener, Goodpasture, nefropatia por IgA.

C - IRA pós-renal

- Ocorre obstrução aguda do trato urinário (até 10% dos casos);
- Até 1 semana de obstrução total, recuperação total;
- Após 12 semanas de obstrução, quadro irreversível.

Causas	
Ureteral e pélvica	- Obstrução intrínseca: coágulos, cálculos, infecções fúngicas e bacterianas; - Obstruções extrínsecas: hiperplasia prostática benigna, câncer de próstata, tumores ginecológicos ou metastáticos, fibrose retroperitoneal, ligadura inadvertida de ureteres.
Bexiga	- Obstrutivas: cálculos, coágulos, hipertrofia ou neoplasia prostática, carcinoma de bexiga; - Neuropatias: bexiga neurogênica.
Uretra	Estreitamentos, cicatrizes, fimose

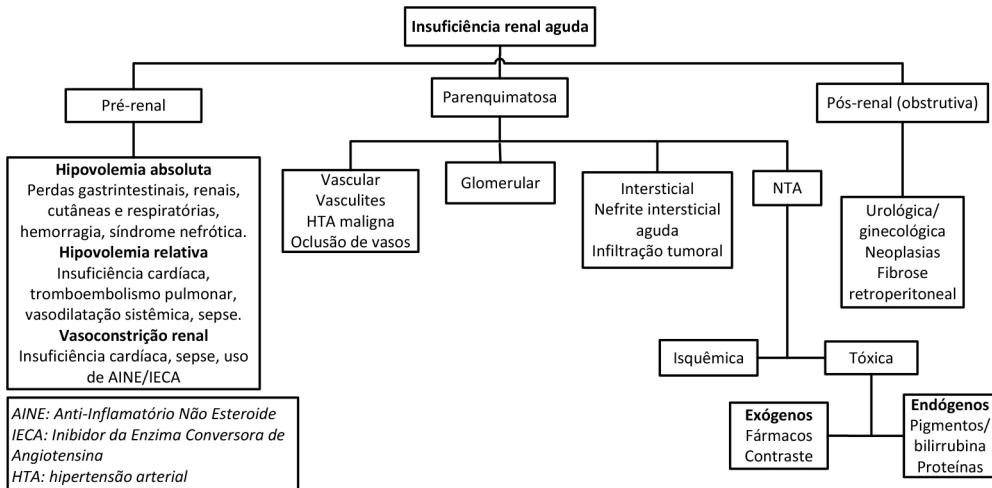


Figura 2 - Causas de injúria renal aguda

4. Quadro clínico

Queixas	Em geral, assintomático; diminuição do fluxo urinário (apenas em 50% dos casos de IRA); uremia (náusea, vômitos, sangramento no trato gastrintestinal, tamponamento pericárdico, dispneia, hipertensão, alterações neurológicas)
História/antecedentes	Hipertensão arterial sistêmica, <i>diabetes mellitus</i> , lúpus, uso de Anti-Inflamatório Não Hormonal (AINH), IECA, antibióticos, contraste radiológico
Achados cardiovasculares	Hipertensão, congestão pulmonar, arritmias, hipotensão, tamponamento pericárdico
Achados respiratórios	Taquipneia, respiração profunda (acidótica)
Achados neurológicos	Relacionados a uremia (confusão, sonolência, convulsões, coma)
Achados gastrintestinais	Vômitos, hemorragia digestiva, soluços
Débito urinário	Anúria que sugere obstrução total bilateral; poliúria que sugere IRA por lítio, contraste iodado, aminoglicosídios; oligúria que sugere IRA por AINH, evolução de Necrose Tubular Aguda (NTA)

5. Diagnóstico diferencial entre IRA pré-renal e IRA renal

Exames	Pré-renal	Renal
FE _{Na} *	<1%	>1%
Na _u (mEq/L)	<20	>40
Osmolaridade urina (mOsm/kg)	>500	<250
Relação sérica ureia-creatinina	>40	<20
Relação creatinina urinária-plasmática	>40	<20
Relação ureia urinária-plasmática	>8	<3
Densidade urinária	>1.020	<1.015

Exames	Pré-renal	Renal
FE _{Ureia} **	<35%	>50%
Cilindros	Hialinos	Granulosos pigmentares
Índice de insuficiência renal***	<1%	>1%
* $FE_{Na} = \frac{[Na] \text{ urina}}{[Na] \text{ sangue}} \times 100$ [Creat] urina/[Creat] sangue		
** $FE_{Ureia} = \frac{[U] \text{ urina}}{[U] \text{ sangue}} \times 100$ [Creat] urina/[Creat] sangue		
*** Alguns autores têm esse índice como o mais sensível para diferenciação da IRA renal da pré-renal. O cálculo é feito com a fórmula: sódio urinário/creatinina urinária/creatinina plasmática.		

6. Exames de imagem

A ultrassonografia é o exame inicial de escolha e pode mostrar:

- Obstrução do trato urinário;
- Alterações parenquimatosas;
- Presença de cistos (doença renal policística) ou de massas.

Além disso, pode fornecer pistas para a etiologia da IRA: rins aumentados de tamanho podem sugerir mieloma, amiloidose, diabetes.

7. Biópsia renal

A biópsia renal precoce (1 a 5 dias) está indicada quando há suspeita de IRA decorrente de doença sistêmica (por exemplo, vasculite), glomerulonefrite aguda, nefrite intersticial aguda, necrose cortical bilateral, ou na ausência de diagnóstico clínico provável.

Nos casos habituais de NTA, aguardam-se de 4 a 5 semanas para a recuperação da IRA antes de se proceder à biópsia.

137

Injúria renal aguda - tratamento e complicações

1. Tratamento

De acordo com a causa.

Lesão renal que pode ser revertida	
Injúria Renal Aguda (IRA) isquêmica	Restaurar hemodinâmica e perfusão renal.
IRA tóxica	Eliminar toxinas, eventualmente com medidas específicas, como alcalinização, uso de manitol.
IRA pós-renal	Corrigir obstrução.
Prescrição de medicamentos	
Evitar	Aminoglicosídeos, Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECAs), contrastes iodados, nefrotoxinas
Ajuste de doses	Checagem de necessidade de correção pelo <i>clearance</i>
Prevenção e tratamento das complicações	
Hipervolemia	Restrição de água e sódio (<1L/d), diuréticos e diálise
Hipercalemia	Restrição de K ⁺ , solução polarizante, inalação de beta-2-adrenérgicos, bicarbonato de sódio, Sorcal®, gluconato de cálcio, diálise



Prevenção e tratamento das complicações	
Acidose metabólica	Restrição proteica na dieta, bicarbonato e diálise
Hiperfosfatemia	Restrição na dieta (<800mg/d), carbonato de cálcio, sevelâmer
Hipocalcemia	Carbonato de cálcio, cálcio intravenoso
Hiperuricemias	Tratamento apenas na lise tumoral
Hipermagnesemia	Em geral, sem necessidade de terapia
Nutrição (paciente ainda não dialítico)	- Proteínas de alto valor biológico: 0,6g/kg/d; - Carboidratos: 100g/d; - Nutrição parenteral em pacientes selecionados.

2. Profilaxia

Devem-se identificar e proteger os pacientes de risco para o desenvolvimento de IRA:

- Idosos;
- Pacientes com insuficiência renal prévia;
- Diabéticos;
- Hipertensos mal controlados;
- Indivíduos que usam medicações: AINHs, IECAs, antagonistas dos receptores de angiotensina;
- Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC).

3. Achados de doenças específicas

A - Síndrome hepatorrenal

- É uma causa importante de IRA em pacientes com insuficiência hepática avançada;
- Seu mecanismo fisiopatológico é a hipoperfusão renal por volume efetivo diminuído;
- Pode-se instalar de forma fulminante (tipo I), ou se manifestar de forma mais branda (tipo II);
- O seu prognóstico é ruim, exceto se a insuficiência hepática pode ser resolvida com transplante hepático;
- A diálise pode ser necessária, mas não reduz a mortalidade;
- O tratamento medicamentoso pode ser realizado com infusão de albumina associada a terlipressina;
- O TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) pode contribuir para melhorar a função renal em alguns casos. Contudo, é contraindicado na presença de encefalopatia hepática porque pode agravá-la.

Critérios diagnósticos da síndrome hepatorrenal segundo o <i>International Club of Ascites</i> (2007)
- Cirrose com ascite;
- Creatinina plasmática >1,5mg/dL, refletindo queda do ritmo de filtração glomerular;
- Ausência de melhora da função renal (queda da creatinina plasmática até níveis ≤1,5mg/dL), após suspensão de diuréticos (por, pelo menos, 2 dias) e expansão volêmica com albumina intravenosa (1g/kg/d, até um máximo de 100g/d);
- Ausência de choque;
- Ausência de tratamento recente ou atual com drogas nefrotóxicas;
- Ausência de doença parenquimatosa renal, como seria sugerido pela presença de proteinúria >500mg/d, hematúria (>50 eritrócitos por campo no sedimento urinário) e/ou ultrassonografia renal anormal.

B - Nefropatia aguda por ácido úrico

- É decorrente da precipitação de ácido úrico nos túbulos renais, que é secundária à superprodução e à superexcreção de ácido úrico em portadores de linfoma, leucemia ou outras doenças mieloproliferativas, devido a lise celular macia;
- Na síndrome de lise tumoral, há liberação de grandes quantidades de outros componentes celulares, o que pode levar a hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia;
- A prevenção é o melhor tratamento para a nefropatia aguda por ácido úrico;
- A prevenção consiste no tratamento de pacientes de alto risco com hidratação venosa agressiva, terapia diurética, alcalinização urinária e inibição da produção de urato via administração de altas doses de alopurinol.

C - Nefropatia por contraste

- A insuficiência renal começa nas primeiras 12 a 24 horas após o exame contrastado;
- A IRA é não oligúrica, na maioria dos casos;
- Geralmente, ocorre início de recuperação de função renal em 3 a 5 dias;
- Após instalada, não há tratamento específico, logo, o melhor tratamento é a prevenção;
- Para prevenção de nefropatia por contraste em pacientes de risco, recomenda-se solução salina isotônica (1mL/kg/h, 12 horas antes e 12 horas após o procedimento);
- O uso de acetilcisteína ainda possui dados conflitantes na literatura;
- A dose menor do contraste iodado e a preferência por contrastes de baixa osmolaridade não iônicos também são importantes.

D - Ateroembolismo por cristais de colesterol

- IRA está presente em 25 a 50% dos casos de ateroembolismo por cristais de colesterol;
- A disfunção renal ocorre de 1 a 2 semanas após um procedimento vascular invasivo, mas pode ocorrer espontaneamente;
- O uso de agentes anticoagulantes, como varfarina, também pode precipitar o desenvolvimento da doença;
- Podem ocorrer sinais compatíveis com embolização para outros sítios, incluindo: *livedo reticularis*, placas de Hollenhorst retinianas, pequenas áreas de cianose ou gangrena nos dedos (Figura 1);
- Durante a fase aguda, são comuns eosinofilia e hipocomplementenemia. Eosinofilúria também pode estar presente no sedimento urinário;
- Não há tratamento específico para o ateroembolismo por colesterol.



Figura 1 - Sinais compatíveis com ateroembolismo por cristais de colesterol: (A) áreas de isquemia e cianose nas pontas dos dedos do pé; (B) placas de Hollenhorst retinianas e (C) *livedo reticularis*

E - Rabdomiólise

- É caracterizada por necrose muscular e liberação de constituintes intracelulares dos músculos na circulação;
- IRA é uma complicação comum da rabdomiólise;
- Cilindros de pigmento heme e mioglobínuria são frequentemente observados no sedimento urinário;
- Medidas profiláticas devem ser tomadas nos pacientes mais suscetíveis, para evitar IRA: evitar hemólise, isquemia, dano tecidual/muscular, desidratação e acidose;
- Hiper-hidratação e alcalinização da urina também são úteis para evitar IRA na rabdomiólise.

Os principais achados dessas e de outras doenças específicas que podem cursar com IRA estão resumidos na Tabela a seguir:

Condições	Achados clínicos	Análise da urina	Outros dados
IRA pré-renal	Desidratação, hipotensão, sede, taquicardia, uso de AINH, IECA, antagonistas de angiotensina II, ICC	- Cilindros hialinos: · $\text{FE}_{\text{Na}} < 1\%$; · $\text{Na}_U < 20 \text{ mEq/L}$.	- Avaliação hemodinâmica; - Melhora da IRA após reposição de volume.
Ateroembolismo	- Manipulação de aorta; - Nódulos subcutâneos e <i>livedo reticularis</i> ; - Placas retinianas; - Uso de anticoagulantes orais; - Hipertensão arterial sistêmica; - Idade >50 anos; - Vasculopatia.	- Frequentemente normal; - Pode haver eosinofilia; - Eosinofilia; - Aumento de CPK; - Hipocomplementenemia.	Biópsia de pele, músculo ou rim
Trombose da artéria renal	- Fibrilação atrial; - Infarto agudo do miocárdio recente; - Endocardite; - Dor abdominal e em flancos.	- Proteinúria discreta; - Elevação de DHL; - Hematuria ocasional.	Angioressonância ou arteriografia de vasos renais
Trombose da veia renal	- Síndrome nefrótica; - Dor em flancos; - Embolia pulmonar.	- Proteinúria; - Hematuria.	Venografia, ressonância magnética, <i>Doppler</i>
Glomerulonefrites e vasculites	- Infecção recente, endocardite; - Infecções crônicas; - Sinusite, artralgias; - Hemorragia alveolar; - Lesões de pele, edema.	- Hematuria; - Leucocitúria; - Proteinúria leve; - C3 baixo, ANCA, ASLO, FAN; - Antimembrana basal glomerular, anti-DNA, crioglobulininas; - Hemoculturas; - Cilindros hemáticos.	Biópsia renal
Púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica	Infecção do trato gastrintestinal recente, palidez, equimoses, febre, alterações neurológicas, uso de anti-concepcionais	- Pode ser normal; - Hematuria; raramente cilindros hemáticos; - Anemia, plaquetopenia, esquizócitos, aumento de DHL, diminuição de haptoglobina; - Proteinúria leve.	Biópsia renal
Hipertensão maligna	- Hipertensão arterial sistêmica grave, ICC; - Alterações no sistema nervoso central, papiledema, retinopatia.	Hematuria, cilindros hemáticos, proteinúria	Hipertrofia do ventrículo esquerdo, melhora da IRA com controle pressórico
Necrose Tubular Aguda (NTA) isquêmica	- Hemorragia, choque; - Cirurgia.	- Cilindros granulosos, <i>debris</i> ; - $\text{Na}_U > 20 \text{ mEq/L}$; - $\text{FE}_{\text{Na}} > 1\%$.	Diagnóstico clínico + $\text{FE}_{\text{Na}} > 1\% + \text{Na}_U > 20 \text{ mEq/L}$
NTA tóxico-exógena	- Contraste iodoado, antibióticos, quimioterápicos, anti-inflamatórios não esteroides; - Doença renal prévia, sepse, desidratação associada; - Rabdomiólise, convulsões, coma, excesso de etanol, trauma, esmagamento; - Hemólise intravascular, transfusão.	- Cilindros granulosos, <i>debris</i> ; - $\text{Na}_U > 40 \text{ mEq/L}$; - $\text{FE}_{\text{Na}} > 1\%$; - Sangue positivo na fita, mas sem hematúria à microscopia.	- Diagnóstico clínico + $\text{FE}_{\text{Na}} > 1\% + \text{Na}_U > 20 \text{ mEq/L}$; - Hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia; - Aumento de CPK e mioglobina (rabdomiólise); - Na hemólise: hemoglobina, exames laboratoriais de hemólise.

Condições	Achados clínicos	Análise da urina	Outros dados
NTA – síndrome de lise tumoral	- Início de quimioterapia; - Grande carga tumoral.	- Cristais de urato; - Proteinúria negativa; - Hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemias.	--
Nefrite intersticial aguda	Uso recente de medicações	- Cilindros leucocitários; - Leucocitúria (podem predominar eosinófilos); - Proteinúria (ocasionalmente nefrótica); - Hematuria (raramente há cilindros hemáticos).	- Eosinofilia, <i>rash</i> , artralgias; - Biópsia de pele com vasculite leucocitoclástica; - Biópsia renal.
Pielonefrite bilateral	- Febre, <i>rash</i> e artralgias; - Febre, toxemia, dor.	- Bacteriúria, leucocitúria, hematúria e proteinúria; - Urocultura, hemocultura; - Leucocitose.	Ultrassonografia
Obstrução de vias urinárias	- Dor abdominal ou em flancos; - Dor lombar; - Bexiga palpável (“bexigoma”).	- Frequentemente normal; - Pode haver hematúria (cálculos, sangramento com coágulo, câncer, doença prostática).	- Raio x de abdome; - Ultrassonografia; - Pielografia retrógrada ou anterógrada; - Tomografia computadorizada; - Ressonância magnética.

4. Complicações graves da IRA e emergências dialíticas

A - Introdução

O tratamento de pacientes com IRA é essencialmente de suporte, sendo a terapia de substituição renal indicada para pacientes com lesão renal grave. O início da diálise em pessoas com IRA previne as consequências da uremia aguda e pode evitar morte secundária a complicações da doença.

B - Hipervolemia

- A não excreção de sal e água inevitavelmente levará a sobrecarga de volume;
- A restrição hídrica e de sódio deve ser prescrita a pacientes oligoanúricos, com IRA renal instalada;
- O valor de diuréticos é discutível e, quando usado, visa evitar sobrecarga de volume, e não uma alternativa para retardar o início da diálise;
- Quando persiste a hipervolemia e não há resposta a diuréticos, deve-se indicar diálise para a retirada de volume.

C - Hipercalemia

- A hipercalemia é uma complicação frequente na IRA; é a principal causa metabólica de óbito na IRA;
- Deve ser tratada com solução polarizante (glicose + insulina), inalação com adrenérgicos, diuréticos de alça (se houver resposta com diurese) e resinas trocadoras de potássio (Sorcal®), entre outros; além de diálise nos casos refratários;
- Em caso de alteração do ecocardiograma compatível com hipercalemia, deve ser imediatamente administrado o gluconato de cálcio, que, apesar de não reduzir a concentração sérica de potássio, promove estabilização elétrica da membrana miocárdica e, desse modo, evita o surgimento de arritmias potencialmente fatais.

D - Acidose metabólica

- Em geral, pH >7,2 e bicarbonato >15mEq/L não necessitam de tratamento específico. Abaixo disso, deve-se prescrever bicarbonato oral e, eventualmente, intravenoso;
- Pacientes com acidose persistente e refratária ao tratamento deverão ser tratados com diálise.

E - Indicações de diálise

- A diálise é classicamente indicada aos pacientes com IRA que apresentam complicações graves, como hipercalemia refratária, hipervolemia ou acidose metabólica de difícil controle;
- Iniciar a diálise precocemente, antes do surgimento de complicações, parece reduzir de forma importante a morbidade e até mesmo a mortalidade;
- Não existe um valor absoluto padrão de ureia e creatinina para indicar diálise.

Emergências dialíticas na IRA

- Potássio sérico >6,5mEq/L, refratário ao tratamento;
- Acidose metabólica grave: pH <7, refratária ao tratamento;
- Encefalopatia atribuída a uremia;
- Miopatia ou neuropatia atribuída a uremia;
- Pericardite atribuída a uremia;
- Hipervolemia refratária ao tratamento conservador;
- IRA causada por toxinas ou drogas dialisáveis.

F - Princípios da terapia dialítica

Existem 2 maneiras de oferecer diálise a um paciente, com peculiaridades próprias:

- **Sua própria membrana peritoneal (diálise peritoneal):** as vantagens da diálise peritoneal são a facilidade de manejo, o baixo custo, a não necessidade de anticoagulação e a possibilidade de ser realizada em pacientes com instabilidade hemodinâmica. As desvantagens são o risco de infecções, de perfuração de alças (raro) e o clearance obtido ser insuficiente para a gravidade do paciente;
- **Acesso intravascular:** por meio de um filtro que contém uma membrana semipermeável artificial, pela qual circula o sangue (hemodiálise).

A hemodiálise clássica é realizada cerca de 3 a 4 vezes por semana, com duração de 3 a 4 horas; esse esquema terapêutico ocorre principalmente em pacientes crônicos. Consegue retirar grandes quantidades de líquido em um prazo de tempo curto, porém pode agravar a hemodinâmica de pacientes agudos instáveis.

Há terapias dialíticas contínuas que permitem a indivíduos com IRA e instabilidade hemodinâmica serem dialisados, sem agravamento da instabilidade. Tanto a terapia de reposição renal contínua como o tratamento intermitente podem ser utilizados, sendo que a escolha final depende da condição hemodinâmica, da experiência do centro e da presença/ausência de hipertensão intracraniana.

Recentemente, tem sido muito usada uma terapia híbrida (entre a hemodiálise intermitente clássica e a contínua), a hemodiálise estendida ou SLED (*Sustained Low-Efficiency Dialysis*). Nesse caso, a diálise é feita diariamente por um período de 8 a 12 horas, utilizando a máquina de diálise convencional, mas com fluxo de sangue mais baixo.

A comparação entre métodos intermitentes e contínuos está na Tabela a seguir:

Tipos de diálise	Vantagens	Desvantagens
Intermitente	- Menor risco de sangramento;	- Mais instabilidade hemodinâmica;
	- Menor custo;	- Não remoção de citocinas;
	- Melhor para corrigir potássio;	- Pior rendimento;
	- Menor tempo de imobilização.	- Pior controle de volume;
Contínua	- Menor risco de alteração hemodinâmica;	- Maior custo;
	- Menor risco de arritmias;	- Maior risco de sangramento;
	- Melhor suporte nutricional;	- Mais problemas com o filtro;
	- Melhor controle de volume;	- Paciente por mais tempo imobilizado;
	- Melhor controle metabólico.	- Mais problemas com acesso vascular.

138

Doença renal crônica - fisiopatologia e classificação

1. Introdução e definição

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição fisiopatológica secundária a um grande número de etiologias, resultante da lesão de néfrons, muitas vezes com necessidade de terapia renal substitutiva para sobrevivência. Trata-se de uma síndrome clínica decorrente de uma lesão renal que progride no decorrer de vários meses a anos. As suas principais causas são *Diabetes Mellitus* (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

- Definição de DRC

Critérios:

- Lesão renal por tempo ≥3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais com ou sem diminuição no Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), manifestadas por:
 - Anormalidades histopatológicas renais;
 - Marcadores de lesão renal, como anormalidades urinárias (proteinúria), anormalidades sanguíneas (síndromes tubulares renais), alterações em exames de imagem (hidronefrose); ou
 - RFG <60mL/min/1,73m² por 3 meses.

A proteinúria persistente geralmente constitui um marcador de dano renal. No contexto de uma taxa de filtração glomerular normal ou aumentada, significa a existência de uma DRC em estágio 1. A proteinúria também constitui um fator preditor forte e independente de risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular, em particular nos grupos de alto risco, como diabéticos, hipertensos, idosos e pacientes com DRC.

2. Etiologia

No Brasil, a principal causa de DRC em fase terminal é a HAS, correspondendo a 35,2% dos casos, seguida da DM, que corresponde a 27,5% dos casos, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2010.

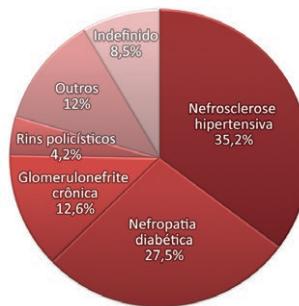


Figura 1 - Causas de doença renal crônica terminal no Brasil

3. Fisiopatologia

- A DRC é uma doença secundária a múltiplos agentes que lesam crônica e concomitantemente o rim;
- Os fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são subdivididos em fatores de suscetibilidade, iniciadores e de progressão (Tabela a seguir);
- Fatores de suscetibilidade predispõem à DRC, enquanto fatores iniciadores provocam diretamente lesão renal; Os fatores de progressão estão associados à piora da lesão renal preexistente.

Fatores iniciadores
- HAS;
- DM;
- Doença cardiovascular;
- Dislipidemia;
- Obesidade;
- Hiperuricemia;
- Síndrome metabólica;
- Tabagismo;
- Baixo nível socioeconômico;
- Exposição a nefrotoxinas:
· Anti-inflamatório não esteroidal;
· Analgésico;
· Metais pesados.
Fatores de progressão
- Idade avançada;
- Sexo masculino;
- Raça/etnia;
- Predisposição genética;
- HAS mal controlada;
- Hiperglicemia;
- Proteinúria;
- Doença cardiovascular;
- Dislipidemia;
- Nefrotoxinas:
· Anti-inflamatório não esteroidal;
· Contraste iodado.
- Síndrome metabólica;
- Hiperuricemia;
- Baixo nível socioeconômico;
- Alcoolismo;
- Insuficiência renal aguda;
- Obesidade.

4. Classificação em estágios (conforme a taxa de filtração glomerular)

Estágios	Descrições	RFG (mL/min/1,73m ²)	Ações
0	Risco de DRC	≥90, com fatores de risco*	Procurar sinais de lesão renal e combater fatores de risco.
1	- Lesão renal estabelecida; - RFG normal ou aumentado.	≥90	Tratar comorbidades e evitar progressão.
2	- Lesão renal estabelecida; - Discreta perda da função renal.	60 a 89	Estimar progressão.
3A	- Lesão renal estabelecida; - Perda leve a moderada da função renal.	45 a 59	Avaliar e tratar complicações.
3B	Perda moderada a grave da função renal.	30 a 44	Tratar complicações e iniciar discussões sobre opções para possíveis futuras necessidades de terapia de substituição renal.
4	- Lesão renal estabelecida; - Perda severa da função renal.	15 a 29	Preparar para diálise ou transplante.
5	Falência renal	<15	Indicar diálise (se uremia presente).

* Fatores de risco: história familiar de doença renal hereditária, HAS, DM, doenças autoimunes, idade avançada, episódio prévio de insuficiência renal aguda.

5. Screening

É necessário pesquisar ativamente a possibilidade de disfunção renal em pacientes com grande risco, o que inclui as seguintes situações:

DM	Nefrolitíase
HAS	Obstrução do trato urinário
Idosos	Pielonefrite de repetição
História familiar de doença renal hereditária	Episódio prévio de injúria renal aguda
Doenças autoimunes	--

A albuminúria persistente é um marcador importante e precoce de lesão renal, independente do *clearance* de creatinina, e é útil no seguimento e acompanhamento de indivíduos diabéticos, hipertensos ou com glomerulopatia conhecida.

6. Causas

Diversas doenças podem causar DRC. Essas doenças podem ser classificadas em:

- 1 - Primárias (glomerulonefrites, doenças císticas renais, doenças tubulointersticiais etc.) ou secundárias (DM, HAS, lúpus eritematoso sistêmico, hepatites B e C, HIV etc.).
- 2 - Localização anatômica: patologias glomerulares, tubulointersticiais, vasculares, obstrutivas ou tumorais.
- 3 - Adquiridas ou hereditárias.

Na Tabela a seguir, podem ser observadas características de doenças causadoras de DRC e, na 2ª Tabela, doenças genéticas associadas à DRC:

Causas	Achados
DM	História de diabetes, proteinúria ou microalbuminúria e fundo de olho com retinopatia
HAS	História de hipertensão (pessoal ou familiar), pressão arterial elevada e urina tipo I normal
Glomerulopatia (não diabética)	Apresentação de síndrome nefrítica e/ou nefrótica previamente
Doença tubulointersticial	História de refluxo vesicoureteral, infecções urinárias de repetição, exposição crônica a drogas, medicamentos ou metais pesados

Doença ou síndrome	Características
Doença dos rins policísticos	Autossômica dominante, caracteriza-se por formação progressiva de cistos renais corticais e medulares. Pode associar-se a cistos hepáticos (50 a 70% dos pacientes), divertículos em cólon e aneurismas do sistema nervoso central (5 a 10% dos pacientes).
Síndrome de Alport	Padrão de herança ligado ao cromossomo X, cursa com surdez neurossensorial e alteração ocular. Ocorre por mutações do colágeno IV, principal constituinte da membrana basal. Pode causar hematuria assintomática ou evoluir para formas mais graves de nefrite, podendo levar a DRC e diálise.
Doença cística medular	De herança autossômica dominante, cursa com rins diminuídos, cistos medulares, nefropatia perdedora de sal e poliúria.
Nefronoftise juvenil	É semelhante à doença cística medular.
Rim esponjoso medular	A herança é autossômica dominante e cursa com dilatação de ductos coletores, hematuria e nefrocalcínose.

139

Doença renal crônica - aspectos clínicos e tratamento não dialítico

1. Manifestações e tratamento

Balanço de sódio e água

- Há diminuição progressiva da excreção de sódio e água;
- O acúmulo de sódio predispõe ao aumento da pressão arterial;
- O tratamento dessas complicações inclui restrição de sódio dietético;
- Não há benefício da restrição de água, exceto se há hiponatremia ou na insuficiência renal avançada (estágio 5), já com pouca resposta a diuréticos;

Balanço de sódio e água

- Diuréticos podem ser prescritos (por exemplo, furosemida);
- Diminuição da capacidade de concentrar ou diluir a urina. Como resultado, há risco de desenvolver um equilíbrio hídrico positivo e a resultante hiponatremia.

Balanço de potássio

- Na Doença Renal Crônica (DRC), o acúmulo de potássio costuma ser mais problemático do que o de sódio;
- Em condições normais, os rins são os maiores responsáveis pela excreção de potássio;
- Na DRC, o intestino passa a ser o local de maior excreção do íon, chegando a 60 e 70%;
- O tratamento da hipercalemia inclui restrição de potássio na dieta, diurético de alça e resina trocadora (Sorcal®).

Acidose metabólica

- É comum na DRC e, se não tratada, pode provocar reabsorção óssea e aumento do catabolismo proteico;
- Tratar em caso de pH <7,25 ou bicarbonato <22mEq/L;
- Objetivo: manter bicarbonato >22;
- Bicarbonato ou citrato de sódio (via oral): em geral, cerca de 20 a 40mEq de bicarbonato ao dia podem diminuir a acidose metabólica e reduzir o mal-estar gerado por ela.

Balanço de fósforo

- Ocorre retenção de fosfato inorgânico consequente à redução da função renal na DRC;
- Objetivo primário do tratamento: controle do fósforo – 2,7 a 4,6mg/dL (estágios 3 ou 4) e 3,5 a 5,5mg/dL (estágio 5);
- Dieta hipofosfatêmica: 800 a 1.000mg/d na dieta;
- Quelantes do fósforo: carbonato ou acetato de cálcio e sevelâmer (Renagel®);
- A retenção de fósforo induz a hipocalcemia e age diretamente na secreção do PTH e de FGF-23;
- Evitar hidróxido de alumínio (pode levar a osteomalácia).

Alterações ósseas

- Há 2 principais formas de lesão óssea associadas à DRC: a de alto e a de baixo turnover ósseo;
- A forma de alto turnover ósseo e altos níveis do hormônio da paratireoide (PTH) é a lesão óssea clássica da DRC conhecida como osteite fibrosa cística;
- A fisiopatologia da doença óssea clássica é complexa e inclui a retenção de fosfato inorgânico;
- O resultado de hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição de calcitriol e altos níveis de PTH é o denominado hiperparatireoidismo secundário;
- Nas formas de baixo turnover ósseo com níveis normais a baixos de PTH, temos a doença óssea adinâmica e a osteomalácia;
- O padrão-ouro para o diagnóstico de cada tipo de acometimento ósseo é a biópsia óssea com análise histomorfométrica e marcação com tetracíclica;
- O tratamento visa modificar os fatores responsáveis pela lesão óssea e inclui redução do fósforo sérico (por meio de dieta pobre em fósforo e do uso de quelantes);
- Calcitriol é indicado para portadores de DRC que possuam aumento dos níveis de PTH (devido ao hiperparatireoidismo secundário). O calcitriol ajuda a suprimir a paratireoide e aumentar o cálcio sérico.

Alterações hematológicas

- Alteração da hemostasia: prolongamento de TS, adesão e agregação plaquetárias anormais, diminuição da atividade do fator plaquetário III e a sobrevida das hemácias reduzidas. Tem relação com a uremia;
- Anemia (normocítica e normocrônica), que surge com ClCr <59mL/min;
- A principal causa da anemia na DRC é a diminuição da produção de eritropoetina, porém existem outros fatores contribuintes, como a deficiência de ferro e a resposta inflamatória sistêmica;
- A deficiência de ferro é a causa mais comum de resistência à eritropoetina exógena;
- O tratamento da anemia inclui correção da deficiência de ferro e administração de eritropoetina;
- A meta é manter a hemoglobina em 11 a 12;
- Repor ferro em caso de saturação de transferrina <20% ou ferritina <100ng/mL (estágios 3 e 4) ou <200ng/mL (estágio 5);
- Pacientes em diálise devem receber ferro parenteral.

Alterações cardiovasculares

- Constituem a principal causa de mortalidade entre portadores de DRC;
- A HAS é causa e consequência de DRC. Presente em pelo menos 85% dos casos;
- Objetivo: pressão arterial <130x80mmHg em pacientes com proteinúria;
- Se proteinúria >1g em 24 horas, objetivo: pressão arterial <125x75mmHg;
- Dieta hipossódica e mudança de estilo de vida;

Alterações cardiovasculares

- 1^a escolha: inibidor da enzima conversora de angiotensina ou antagonista do receptor de angiotensina II, inclusive em pacientes em estágio 4;
- Opção: associação de nitrato e hidralazina;
- Associações: betabloqueador, bloqueadores dos canais de cálcio e tiazídicos (não eficientes se ClCr <20mL/min).

Alterações endocrinológicas

Dislipidemia	Em geral, a 1 ^a manifestação é o aumento de triglicírides.
Se LDL >100	Introduzir estatinas.
Intolerância a glicose e hiperinsulinismo	São comuns com a progressão da DRC.
Mulheres	Constam baixos níveis de estrogênio, amenorreia, infertilidade, hiperprolactinemia, baixos níveis de FSH e LH.
Homens	Constam azoospermia, infertilidade, impotência e redução dos níveis de testosterona.

Outras

Sistema nervoso central	Há irritabilidade, dificuldade de memória, fasciculações, fraqueza muscular, encefalopatia urêmica com confusão, distúrbios do sono, convulsões, mioclonias e coma.
Neuropatia periférica	Pode haver polineuropatia ou mononeuropatia.
Disfunção tireoidiana	Há diminuição de T3, com TSH e T4 livre normais.
Dermatológico	Prurido, equimoses, coloração pálido-amarelada: pacientes em diálise podem ter escurecimento da pele.
Trato gastrintestinal	Anorexia e náuseas surgem com uremia. Sintomas dispépticos são comuns.

2. Exames de imagem

São importantes para analisar a presença de obstrução do trato urinário, cálculos renais, cistos ou massas renais, patência de artérias e veias renais com análise de fluxo, presença de refluxo vesicoureteral ou bexiga neurogênica.

Exames de imagem

Ultrassonografia de vias urinárias	<ul style="list-style-type: none"> - É o exame de escolha para diagnosticar obstrução do trato urinário; - Permite analisar a ecogenicidade do parênquima renal, a espessura do córtex e a relação córtex-medula, além do tamanho renal, assimetria, presença de cistos, tumores e malformação, o que pode sugerir a presença de nefropatia crônica.
Doppler de artérias renais	Visualização de estenose de artérias renais
Tomografia	Visualização de cálculos, massas e obstruções
Angiotomografia	Capacidade de identificar estenoses e obstruções de artérias renais de forma mais precisa do que a ultrassonografia com <i>Doppler</i> (no entanto, há risco de nefropatia por contraste)
Angiorressonância	<ul style="list-style-type: none"> - Auxílio em lesões vasculares; - Não deve ser realizada em pacientes com <i>clearance</i> de creatinina <30mL/min, devido ao risco de desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica.
Cintilografia	Avaliação de função renal (filtração e excreção – EDTA e DTPA)

140

Doença renal crônica - terapia de substituição renal

1. Diálise

- O momento ideal para o início de diálise na Doença Renal Crônica (DRC) ainda é um assunto controverso. O ideal é que a diálise seja iniciada antes dos sintomas urêmicos;
- Atualmente, encaminha-se o paciente para a diálise quando a taxa de filtração glomerular está abaixo de 10mL/min, em não diabéticos, ou abaixo de 15mL/min, em diabéticos; porém, o início da terapia de substituição renal é baseada principalmente na presença de sinais e sintomas de uremia;

- Existem, ainda, algumas indicações clínicas que podem precipitar o início do tratamento dialítico na DRC, descritas na Tabela a seguir. No entanto, essas indicações são todas potencialmente ameaçadoras à vida. Desta forma, deve-se iniciar a diálise antes que elas se desenvolvam.

Indicações de diálise
- Pericardite ou pleurite urêmica (indicação urgente);
- Encefalopatia urêmica progressiva ou neuropatia, com sinais como confusão mental, <i>flapping</i> , <i>asterix</i> , mioclonus e, em casos graves, convulsões (indicação urgente);
- Sangramento clinicamente significativo atribuído à uremia (indicação urgente);
- Hipervolemia e congestão pulmonar importante, refratárias a diuréticos;
- Hipertensão refratária a anti-hipertensivos;
- Distúrbios metabólicos persistentes refratários à terapia medicamentosa, como hipercalemia, acidose metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia;
- Náusea e vômitos persistentes;
- Anemia refratária a tratamento com eritropoetina e reposição de ferro;
- Perda de peso e sinais de desnutrição.

- Escolha do método dialítico

Diálise peritoneal	Realizada por meio da membrana peritoneal do próprio indivíduo. As complicações mais comuns da diálise peritoneal são a peritonite, a infecção do óstio do cateter e o surgimento de hérnias umbilicais/inguinais.
Hemodiálise	Realizada por meio de um filtro, que contém uma membrana semipermeável artificial, pela qual circula o sangue do paciente. As principais complicações relacionadas à hemodiálise incluem hipotensão, hipoglicemia, infecção de acesso vascular, reações alérgicas e sangramento (devido ao uso de heparina durante a hemodiálise).

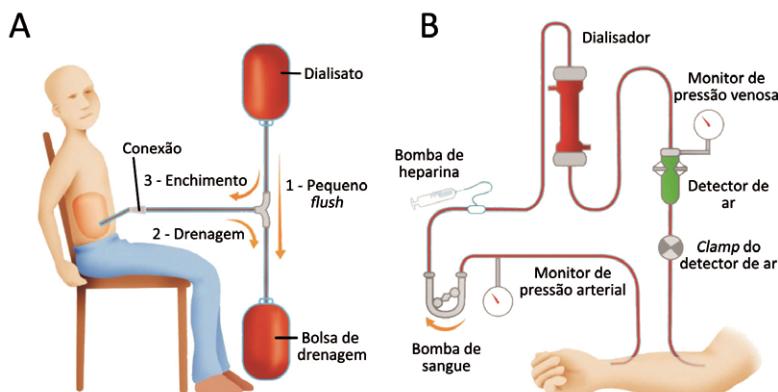


Figura 1 - Tipos de diálise: (A) diálise peritoneal e (B) hemodiálise

O tratamento dialítico deve respeitar a limitação de cada paciente, as características de cada serviço e a experiência da equipe profissional, desde que se ofereça uma quantidade de diálise adequada àquele paciente.

Comlicações	Causas
Febre	- Bactérias ou substâncias; - Dialisato superaquecido.
Câibras	Hipoperfusão da musculatura
Anafilaxia	Alergia a substâncias do aparelho
Hipotensão arterial	Remoção de líquido em excesso
Ritmos cardíacos anormais	Níveis cardíacos de substâncias anormais
Êmbolo de ar	Ar que entra no sangue, na máquina
Sangramento em intestino, cérebro, olhos e abdome	Uso de heparina para evitar coagulação no aparelho
Síndrome do desequilíbrio	Devido à diferença de concentrações das escórias no início e no final de cada sessão

2. Outras medidas para o portador

- Todo paciente que está em diálise ou pré-diálise deve ser avaliado com relação às sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;
- Vacinar contra hepatite B se o anti-HBs for negativo;
- Toda medicação administrada deve ser checada. Se for nefrotóxica, substituí-la, se possível. Se não for nefrotóxica, checar se há necessidade de ajuste de doses de acordo com a função renal. Não se deve usar anti-inflamatório não hormonal em portadores de DRC;
- Evitar, sempre que possível, o uso de contrastes iodados. Se inevitável, fazer profilaxia de lesão renal por contraste com hidratação e uso de N-acetilcisteína. Dar preferência a contrastes isosmolares ou não iônicos;
- Permitir que o paciente portador de DRC tenha um acompanhamento multidisciplinar: psicológico, nutricional, social, entre outros.

Contraindicações absolutas de transplante renal

- Expectativa de vida reduzida, sem chances de recuperação;
- Tumores malignos sem possibilidade de tratamento;
- Infecção ativa sem tratamento;
- Psicose grave, mal controlada;
- Abuso e dependência de álcool e drogas.

141

Introdução às doenças glomerulares

1. Definições

A nomenclatura das doenças glomerulares pode ser vista na Tabela a seguir:

Variáveis	Denominações
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Primária: a doença é originária dos rins; geralmente, a etiologia é desconhecida; - Secundária: há uma doença sistêmica causando lesão glomerular secundariamente.
Fator tempo	<ul style="list-style-type: none"> - Aguda: lesão que ocorre durante dias a poucas semanas; - Subaguda: lesão que ocorre durante semanas a poucos meses; - Crônica: lesão que ocorre durante muitos meses a anos.
Quantidade de glomérulos acometidos	<ul style="list-style-type: none"> - Focal: <50% de glomérulos acometidos; - Difusa ou generalizada: ≥50% de glomérulos acometidos.
Acometimento de cada glomérulo	<ul style="list-style-type: none"> - Segmentar: apenas parte de cada glomérulo é acometida; - Global: todas as estruturas do glomérulo são acometidas.
Denominação adicional	<ul style="list-style-type: none"> - Necrose: presença significativa de necrose glomerular; - Esclerose: aumento homogêneo na quantidade de material extracelular (composição semelhante à da membrana basal ou à da matriz mesangial).
Padrão de proliferação	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose: deposição de colágenos tipo I e III, indicando processo cicatricial; - Proliferativa: indica aumento da celularidade glomerular; - Intracapilar (endocapilar): proliferação das células dos glomérulos – células mesangiais ou células endoteliais; - Extracapilar ou crescente: proliferação de células dentro da cápsula de Bowman – células parietais epiteliais e células infiltrantes (macrófagos e fibroblastos).

2. Classificação

As doenças glomerulares apresentam 4 síndromes clínicas: síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva (uma variante da síndrome nefrítica) e anormalidades assintomáticas urinárias. A seguir, alguns exemplos de doenças glomerulares.

Denominações	Achados clínicos	Anatomopatologias	Etiologias
GN proliferativa difusa	- Síndrome nefrítica aguda; - Insuficiência renal aguda em dias a semanas; - Hipertensão, edema e oligúria; - Proteinúria não nefrótica; - Sedimento urinário ativo.	- Mais de 50% dos glomérulos acometidos; - Proliferação de células glomerulares mesangiais e endoteliais; - Infiltração de neutrófilos e monócitos.	- Deposição de complexos imunes: idiopática, Henoch-Schönlein, lúpus, pós-infecciosa, crioglobulinemia; - Raramente pauci-imune ou por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) – ver GN rapidamente progressiva.
GN rapidamente progressiva ou crescêntica	- Síndrome nefrítica; - GN com evolução de dias a semanas; - Hipertensão, edema e oligúria; - Proteinúria não nefrótica; - Sedimento urinário ativo.	- Acometimento de mais de 50% dos glomérulos; - Presença de necrose fibrinoide; - Característico: presença de crescentes extracapilares (proliferação no espaço de Bowman); - Proliferação de células epiteliais parietais.	- Deposição de complexos imunes: idiopática, Henoch-Schönlein, lúpus, pós-infecciosa, crioglobulinemia pauci-imune; Wegener, poliangiite microscópica, GN crescêntica limitada ao rim; - Anticorpo anti-MBG (síndrome de Goodpasture).
GN proliferativa focal	- Leve a moderada inflamação glomerular; - Leve a moderada insuficiência renal; - Sedimento urinário ativo.	- Áreas segmentares de proliferação e necrose em <50% dos glomérulos; - Rara evolução com crescentes.	Mesmas causas de GN crescêntica ou proliferativa difusa (pode representar formas mais leves ou precoces)
GN mesangioproliferativa	- Inflamação glomerular crônica; - Graus variados de alterações na função renal; - Hipertensão, hematúria e proteinúria.	- Acometimento de predomínio mesangial; - Aumento da matriz e das células mesangiais.	- Henoch-Schönlein e nefropatia por IgA; - Mesmas causas de GN crescêntica ou proliferativa difusa (pode representar formas mais leves ou precoces).
GN membranoproliferativa	- Achados combinados de síndromes nefrítica e nefrótica; - Proteinúria nefrótica (mais frequente); - Sedimento urinário ativo; - Perda aguda ou subaguda de função renal.	- Proliferação difusa de células mesangiais; - Infiltração glomerular por macrófagos; - Aumento da matriz mesangial; - Espessamento e duplicação da membrana basal.	- Deposição de complexos imunes: idiopática, Henoch-Schönlein, lúpus, infeciosa (hepatite C, endocardite infeciosa, abscesso visceral, esquistossomose, malária), crioglobulinemia, neoplásica (leucemia linfóide crônica); - Associada às microangiopatias trombóticas; - Associada a doenças de deposição idiopática.
Doença por lesão mínima	- Síndrome nefrótica; - Risco de trombose venosa; - Lento declínio da função renal em 10 a 30% dos pacientes.	- Normal à microscopia óptica; - Microscopia eletrônica: fusão e apagamento dos pedicelos dos podócitos.	Associada à infecção pelo HIV, uso de heroína, linfomas de Hodgkin, uso de anti-inflamatórios não esteroides e nefrite intersticial induzida por medicamentos (ampicilina, rifampicina e alfainterferona)
Glomeruloesclerose focal e segmentar	- Síndrome nefrótica em 60 a 75%; - Risco de trombose venosa; - Insuficiência renal em 25 a 50% dos casos.	- Colapso segmentar de capilares em <50% dos glomérulos; - Achados à microscopia eletrônica semelhantes à lesão mínima.	- Idiopática; - Secundária à redução do número de néfrons por qualquer causa (lesão renal secundária à hiperfiltração, ocorre na nefropatia por refluxo, obesidade mórbida, anemia falciforme, <i>diabetes mellitus</i>); - Associada à infecção pelo HIV e ao uso de heroína e associada a neoplasias (principalmente linfoma).
GN membranosa	- Síndrome nefrótica; - Maior risco de trombose venosa; - Função renal preservada na maioria dos casos.	Espessamento difuso da membrana basal com projeções subepiteliais (espículas), circundado por depósitos imunes	- Idiopática; - Paraneoplásica (carcinomas de pulmão, mama, cólon, gástrico, renal); - Doenças autoimunes: lúpus e, raramente, artrite reumatoide; - Medicações: captopril, sais de ouro, penicilamina, fenoprofeno; - Infecções: hepatite B, sífilis, malária, hanseníase, esquistossomose e, raramente, hepatite C.

Denominações	Achados clínicos	Anatomopatologias	Etiologias
Microangiopatias trombóticas	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência renal aguda ou subaguda; - Graus variáveis de hipertensão arterial sistêmica e edema; - Proteinúria e hematúria (menos intensas do que síndrome nefrítica ou rapidamente progressiva). 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão endotelial; - Microtrombos nos capilares glomerulares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática; - Associada a infecções do trato gastrintestinal; - Medicações: ticlopidina, mitomicina C, ciclosporina; - Associação a doenças autoimunes: lúpus, esclerodermia; - Outras: hipertensão maligna.
Doenças glomerulares de depósito	<ul style="list-style-type: none"> - Achados de síndromes nefrítica e nefrótica; - Insuficiência renal progressiva (de meses a anos); - Hipertensão, proteinúria e hematúria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da matriz mesangial; - Espessamento da parede capilar glomerular; - Graus variados de proliferação celular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Amiloidose; - Crioglobulinemia; - Doença de depósito de cadeia leve; - GN fibrilar/imunotactoide.
Glomeruloesclrose	<ul style="list-style-type: none"> - Perda progressiva da função renal durante anos; - Proteinúria (pode ser nefrótica). 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose intersticial; - Esclerose glomerular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nefropatia diabética; - Potencial consequência, em longo prazo, da maioria das glomerulopatias descritas.

3. Alterações sugestivas de que a doença renal é de origem glomerular

- Cilindros eritrocitários;
- Dismorfismo eritrocitário, especialmente os acantócitos;
- Proteinúria elevada;
- Lipidúria;
- Hematuria de origem glomerular com características peculiares: coloração amarronzada (cor de "Coca-Cola") e ausência de formação de coágulos.

142

Síndrome nefrótica

1. Introdução

A clássica síndrome nefrótica manifesta-se com:

- Proteinúria $>3,5\text{g}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$, o que equivale a $>3\text{ a }3,5\text{g}/24\text{h}$ no adulto e $>50\text{mg/kg}/24\text{h}$ na criança;
- Edema (anasarca);
- Hipoalbuminemia (albumina $<3,5\text{g/dL}$);
- Hiperlipidemia e lipidúria (achados não obrigatórios).

2. Avaliação diagnóstica

- Urina tipo I, proteinúria de 24 horas, perfil lipídico, dosagem de ureia, creatinina, hemograma;
- Pesquisar causas primárias e secundárias, conforme as Tabelas a seguir:

Causas secundárias	
Doenças sistêmicas	- <i>Diabetes mellitus</i> ;
	- Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e outras doenças do tecido conjuntivo;
	- Amiloidose;
	- Vasculites sistêmicas: Wegener, poliangite microscópica (rara);
Infecções	- Doenças imunológicas: Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, sarcoidose, síndrome de Goodpasture, glomerulonefrite rapidamente progressiva.
	- Bacterianas: pós-estreptocócica (rara), sífilis secundária, endocardite;
	- Virais: hepatite B, hepatite C, infecção por HIV, Epstein-Barr, citomegalovírus;
Drogas	- Outras: malária, esquistossomose, toxoplasmose, filariose.
Neoplasias	- Neoplasias hematológicas (linfomas e leucemias): geralmente com doença de lesão mínima;
Metabólicas/hereditárias	- Tumores sólidos: geralmente, com glomerulopatia membranosa.
	Anemia falciforme, síndrome de Alport, doença de Fabry, síndrome nefrótica familiar, síndrome unha-patela, lipodistrofia parcial
	- Pós-imunização: alérgenos, venenos ou doença do soro;
Outras	- Rejeição a transplante;
	- Nefrosclerose hipertensiva acelerada;
	- Relacionada à gravidez (incluso pré-eclâmpsia).

A pesquisa da causa da glomerulonefrite e a distinção entre primária e secundária inclui glicemia (nefropatia diabética), FAN (LES) e dosagem do complemento sérico (Tabela a seguir). Deve-se avaliar, caso a caso, a necessidade de outros exames, como dosagem de crioglobulinas, sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV, ANCA (vasculites), anticorpos antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture).

Níveis séricos de complemento nas doenças glomerulares em geral (nefríticas e nefróticas)	
	Causas
Complemento sérico normal	- Doença por lesão mínima, nefropatia membranosa e glomeruloesclerose focal e segmentar;
	- Nefropatia por IgA (doença de Berger) e púrpura de Henoch-Schönlein;
	- Síndrome de Goodpasture (anticorpo antimembrana basal glomerular);
	- Vasculites: Wegener, poliangite microscópica;
	- Glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune.
Reduzido ("consumido")	- Glomerulonefrite pós-infecciosa (incluso a pós-estreptocócica, a da endocardite e a de abscessos viscerais) e nefrite por shunts;
	- LES;
	- Crioglobulinemia;
	- Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática.

A biópsia renal pode ser necessária para a elucidação diagnóstica e a orientação do tratamento. A frequência das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia no Brasil está descrita no gráfico a seguir:

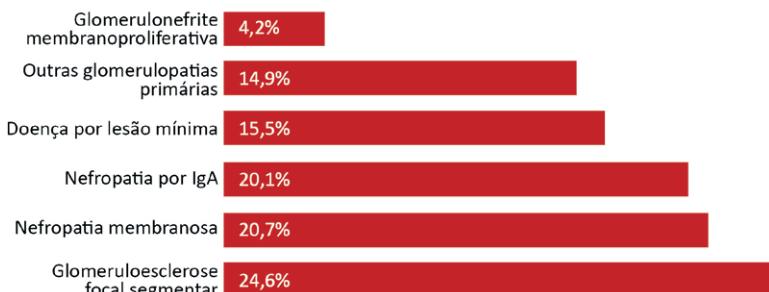


Figura 1 - Frequências da síndrome nefrótica primária

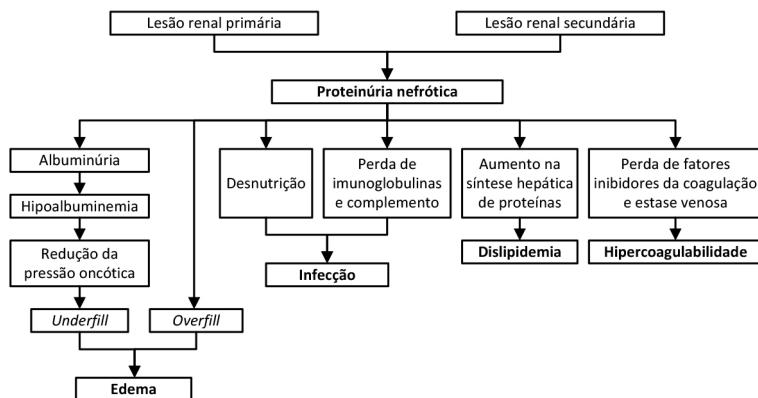


Figura 2 - Fisiopatologia

3. Complicações

Trombose	Trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e trombose de veia renal (caracterizada por dor no flanco, hematuria e queda da taxa de filtração glomerular). Ocorrem principalmente devido a perdas renais de anticoagulantes endógenos (antitrombina, proteínas C e S), aumento de fibrinogênio, fator VIII, alterações no sistema fibrinolítico etc.
Aterosclerose de forma acelerada	Aumento do risco de trombose arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. A maior causa é o aumento da produção de lipoproteínas pelo fígado, induzido pela diminuição da pressão oncocítica que ocorre nesses pacientes.
Infecções	Por germes capsulados (exemplo: <i>Streptococcus pneumoniae</i>); ocorre por perda de imunoglobulinas.
Endócrino	Há perda de T4 na urina, com TSH normal. Perda de 25-hidroxivitamina D, com repercussões incertas.
Hiperlipidemia	Constam hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e lipíduria, por aumento da síntese de proteínas hepáticas em resposta a hipoalbuminemia e por diminuição do catabolismo das lipoproteínas.

4. Particularidades das formas primárias

A - Doença por lesão mínima

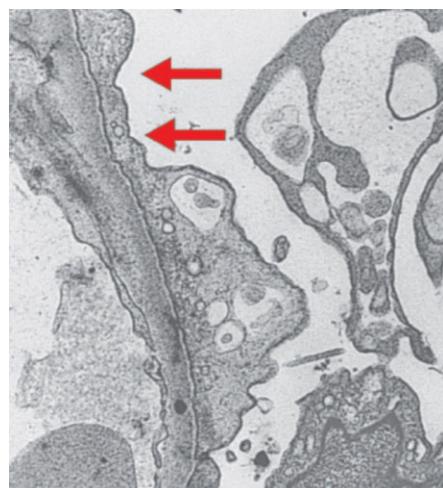


Figura 3 - Microscopia eletrônica que mostra fusão de processos podocitários (setas) na doença por lesão mínima



Características
- A função renal encontra-se preservada na maioria dos casos;
- Representa 15% das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia no Brasil;
- Em adultos, representa 20% das síndromes nefróticas;
- Em crianças, é a forma mais comum de síndrome nefrótica (90%). Por isso, em crianças de até 8 anos, não há necessidade de biópsia renal de rotina;
- À microscopia óptica, os glomérulos não apresentam alteração;
- À microscopia eletrônica, observam-se a fusão e o apagamento dos processos podocitários;
- Nos adultos, pode ser idiopática ou estar associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroides, ampicilina, rifampicina, alfa-interferona ou às neoplasias (principalmente doença de Hodgkin); também é comum após infecções como mononucleose e HIV e após exposição a toxinas como chumbo, mercúrio e provenientes de picadas de insetos;
- Manifesta-se, geralmente, como síndrome nefrótica clássica;
- Os níveis de complemento são caracteristicamente normais;
- Apresenta excelente resposta a corticoides (75 a 85%);
- Secundárias: drogas, tumores linfoproliferativos, HIV, sífilis.

B - Glomeruloesclerose focal e segmentar

- A glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF) caracteriza-se pelo surgimento de esclerose e colapso capilar em parte dos glomérulos (lesão focal) e em parte das alças capilares de cada glomérulo (lesão segmentar);
- Pode ser primária ou secundária a diversas condições sistêmicas distintas, como hipertensão arterial sistêmica, infecção por HIV, LES, *diabetes mellitus*, anemia falciforme e obesidade;
- Na GESF secundária, o tratamento consiste na correção da causa de base;
- As principais características da GESF primária estão descritas na Tabela a seguir:

Características
- Ocorre, em sua maioria, entre 25 e 35 anos;
- É a glomerulopatia primária mais frequente no Brasil (25% dos casos diagnosticados por biópsia renal);
- É a glomerulopatia mais comum do HIV – forma colapsante;
- É a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática no Brasil;
- Os negros são mais frequentemente acometidos do que os brancos;
- A manifestação clínica mais comum é a proteinúria, geralmente associada à síndrome nefrótica;
- Há redução da função renal, ao diagnóstico, em 25 a 50% dos casos;
- Os rins apresentam-se aumentados na ultrassonografia renal e com ecogenicidade aumentada;
- O curso clínico, se não tratado, é, na maior parte dos casos, de proteinúria e perda de função renal progressivas;
- Não há consumo de complemento;
- O tratamento inicial da GESF idiopática consiste na corticoterapia. Porém, a GESF é menos responsiva aos corticoides do que a doença por lesão mínima;
- Secundária: obesidade mórbida, <i>diabetes mellitus</i> , HIV, uso de heroína, abuso de analgésicos, pielonefrite crônica, refluxo vesicoureteral.

Fatores de prognóstico ruim

- Etnia/raça negra;
- Hipertensão;
- Clearance reduzido ao diagnóstico;
- Proteinúria persistente em grande quantidade.

C - Nefropatia membranosa

Características
- É a 2ª causa mais frequente de síndrome nefrótica primária em adultos no Brasil;
- Corresponde a cerca de 20% das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia renal no Brasil;
- É mais comum entre indivíduos brancos, do sexo masculino e com mais de 40 anos;
- Na maior parte dos casos (75%), a glomerulonefrite membranosa é primária, mas pode ser secundária a diversas causas, como doenças autoimunes como LES, e infecções como hepatites B e C, tuberculose e hanseníase;
- Apresenta-se, na maior parte das vezes, como síndrome nefrótica clássica (80%);

Características

- Regra dos terços: 1/3 progride para doença renal terminal em 10 a 15 anos, 1/3 tem remissão espontânea e 1/3 permanece com proteinúria com função renal estável ou em lento declínio;
- As síndromes nefróticas secundárias a nefropatia membranosa têm maior risco de fenômenos tromboembólicos;
- A biópsia demonstra: deposição subepitelial de imunocomplexos, obliteração dos processos podais do podócito, membrana basal glomerular espessa; imunofluorescência mostra padrão granular;
- Devido ao bom prognóstico e à possibilidade de remissão espontânea, o tratamento com corticoide e imunossupressores só deve ser considerado nos pacientes com fatores de risco para progressão e naqueles com síndrome nefrótica extremamente sintomática.

Causas e condições associadas à glomerulopatia membranosa

Idiopática	Mais frequente
Infecções	Hepatites B e C, sifílis congênita ou secundária, esquistossomose, malária, hanseníase, filariose, lepra, endocardite por enterococo
Doenças autoimunes	Lúpus, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, espondiloartropatias soronegativas, miastenia, penfigoide bolhoso e dermatite herpetiforme
Neoplasias	Mama, pulmão, cólon, estômago, esôfago, melanoma, carcinoma de células renais, neuroblastoma
Medicações	Ouro, penicilamina, captopril, anti-inflamatórios, probenecida, mercúrio
Outras	Sarcoidose, diabetes, anemia falciforme, doença inflamatória intestinal, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fanconi, deficiência de alfa-1-antitripsina, hiperplasia angiofolicular linfonodal

Fatores de pior prognóstico

- Idosos;
- Sexo masculino;
- Proteinúria maciça;
- Hipertensão arterial;
- Perda da função renal.

D - Glomerulonefrite membranoproliferativa

Causas e condições

Causas idiopáticas

Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I	Forma mais comum; depósitos imunes subendoteliais e mesangiais (consumo de complemento e imunoglobulinas), possivelmente relacionados com a presença de crioglobulinas
GNMP tipo II	Associada ao fator nefrítico, sem deposição de imunoglobulinas, apenas de C3
GNMP tipo III	Achados da GNMP tipo I e da glomerulopatia membranosa, podendo não apresentar consumo de complemento; quando presente, C4 normal
Outras condições associadas (geralmente, ocorrem com a GNMP tipo I)	
Imunes	Lúpus, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren
Infecções	Hepatite B, hepatite C, HIV, abscessos viscerais, shunts, endocardite bacteriana
Câncer	Doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, leucemias
Outras	Cirrose (geralmente junto com hepatite B ou C), sarcoidose, uso de heroína, microangiopatias trombóticas, lipodistrofia parcial

Características da GNMP primária

- Representa apenas 4% das glomerulopatias primárias diagnosticados por biópsia renal no Brasil;
- Geralmente, os portadores de GNMP primária apresentam achados tanto de síndrome nefrótica como nefrítica;
- O complemento geralmente é consumido e persiste consumido por mais de 8 semanas;
- Há maior incidência dos 8 aos 30 anos;
- Metade dos pacientes apresenta redução da função renal, e 30 a 50% são hipertensos;
- A GNMP é causa importante de trombose de veia renal;
- 50 a 60% dos casos evoluem para falência renal em 10 a 15 anos; 25 a 40% permanecem com função renal estável, e 10% apresentam remissão espontânea;
- Nas formas idiopáticas, nenhuma terapia se mostrou benéfica, por isso o tratamento é, geralmente, conservador. Em casos de perda rápida de função renal, deve ser realizada pulsoterapia com metilprednisolona, comumente associada a ciclofosfamida.

143

Síndrome nefrítica

- A síndrome nefrítica aguda clássica caracteriza-se pelo surgimento agudo de hematúria, proteinúria não nefrótica (<3,5g/1,73m²/24h), edema e hipertensão arterial, normalmente acompanhados de oligúria e alterações da função renal;
- A hematúria é de origem glomerular, tendo, por isso, características peculiares: presença de dismorfismo eritrocitário e cilindros hemáticos no sedimento urinário, coloração amarronzada (ou cor de "Coca-Cola" – é importante não confundir com urina cor de "Coca-Cola" devido à colúria) da urina e ausência de formação de coágulos.

1. Exames complementares na síndrome nefrítica aguda

- Urina tipo I: proteinúria (não costuma chegar a níveis nefróticos), hematúria (com dismorfismo eritrocitário e cilindros hemáticos), leucocitúria (com urocultura estéril);
- Aumento de ureia e creatinina é a regra;
- O complemento sérico pode ser útil na diferenciação da causa da síndrome nefrítica aguda.

Patologias renais	Glomerulonefrites agudas normo e hipocomplementenêmica	
	Complemento sérico reduzido	Complemento sérico normal
Primárias	Glomerulonefrite membranoproliférica tipos I e II	Nefropatia da IgA, glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática, doença do anticorpo antimembrana basal glomerular
Secundárias	Glomerulonefrite pós-estreptocócica, lúpus eritematoso sistêmico (classes III e IV), crioglobulinemia, endocardite bacteriana, nefropatia do shunt	Poliangiite microscópica, granulomatose de Wegener/poliangiite com granulomatose, púrpura de Henoch-Schönlein, doença de Goodpasture, abscesso visceral

2. Causas de síndrome nefrítica aguda**A - Glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica**

Características
- A glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica (GNPE) é causada por cepas nefritogênicas de estreptococos, principalmente beta-hemolíticos do grupo A;
- Acomete preferencialmente crianças (pico de incidência entre 6 e 10 anos) e adultos jovens, sendo rara em crianças menores de 2 anos e adultos acima dos 40 anos, principalmente do sexo masculino;
- Os casos subclínicos são mais frequentes do que aqueles com síndrome nefrítica aguda;
- A hipertensão arterial ocorre em até 70% dos casos;
- A função renal é comprometida em até metade dos casos;
- A fisiopatologia é a deposição de imunocomplexos nos rins;
- O diagnóstico é sugerido pela presença de síndrome nefrítica aguda de 1 a 2 semanas após infecção estreptocócica de orofaringe ou 2 a 3 semanas após infecção de pele;
- A apresentação clínica pode variar de hematúria microscópica até hematúria com proteinúria, início abrupto de edema periocular e de membros inferiores, hipertensão leve a moderada e oligúria;
- O painel de anticorpos antiestreptococos (antiestreptolisina O; anti-hialuronidase; anti-DNAse e antiestreptoquinase) costuma ser positivo em 95% dos pacientes pós-faringite, e em 85%, pós-infecção de pele;
- Complemento consumido (C3) é a regra durante a fase aguda;
- Costuma ser autolimitada e raramente pode se desenvolver glomerulonefrite rapidamente progressiva;
- O tratamento é de suporte, com manejo sintomático da hipertensão, da retenção de fluidos e, em alguns casos, da insuficiência renal;
- Antibioticoterapia para tratamento da infecção estreptocócica não previne o surgimento da GNPE, por isso não deve ser usada de forma profilática, como na febre reumática;
- A biópsia renal não deve ser realizada em todos os casos de GNPE, apenas naqueles que apresentam aspectos atípicos;
- A biópsia renal demonstra um acometimento glomerular difuso, com exsudação leucocitária e hipercelularidade, e presença de depósitos subepiteliais (<i>humps</i>) e mesangiais.

Indicações de biópsia renal

- Idade <2 ou >12 anos;
- Oligúria por mais de 1 semana;
- Hematuria macroscópica por mais de 3 semanas;
- Hipertensão arterial por mais de 3 semanas;
- Hipocomplementenemia por mais de 8 semanas;
- Proteinúria nefrótica ($>3,5\text{g}/1,73\text{m}^2/\text{d}$) por mais de 8 semanas;
- Proteinúria não nefrótica por mais de 6 meses;
- Hematuria microscópica por mais de 2 anos;
- Evidências clínicas ou sorológicas de doenças sistêmicas;
- Evidência clínica de glomerulonefrite rapidamente progressiva.

B - Glomerulonefrite aguda infecciosa não pós-estreptocócica

Características

- É uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos;
- Diversos agentes infecciosos podem estar relacionados ao desenvolvimento de glomerulonefrite aguda infecciosa, incluindo bactérias, vírus e parasitas;
- As infecções bacterianas mais comumente relacionadas são as prolongadas, como endocardite bacteriana, abscessos viscerais, empiemas cavitários e osteomielite;
- O diagnóstico baseia-se na presença de manifestações extrarrenais da infecção crônica;
- Clinicamente, manifesta-se como síndrome nefrítica aguda associada a hipocomplementenemia (C3 e C4);
- O controle da infecção, na maioria das vezes, acarreta resolução rápida do quadro.

C - Outras

- Deposição de complexos imunes (exemplo: nefropatia por IgA/doença de Berger, nefropatia mais comum no mundo, caracterizada por hematuria intermitente e síndrome nefrítica);
- Vasculites sistêmicas (púrpura de Henoch-Schönlein);
- Deposição de anticorpos;
- Idiopáticas;
- Autoimunes: nefrite lúpica;
- Algumas patologias podem se apresentar como síndrome nefrítico-nefrótica, como a nefrite lúpica.

144

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

1. Introdução

- A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é definida como uma síndrome clínica na qual a lesão glomerular é tão aguda e grave que a função renal se deteriora rapidamente em dias a poucas semanas;
- Histologicamente, a GNRP apresenta alterações compatíveis com a glomerulonefrite crescentica, ou seja, extensa formação de crescentes extracapilares – em >50% dos glomérulos (Figura 1);
- A GNRP pode ser primária ou secundária. A Tabela a seguir sumariza e classifica essas doenças.

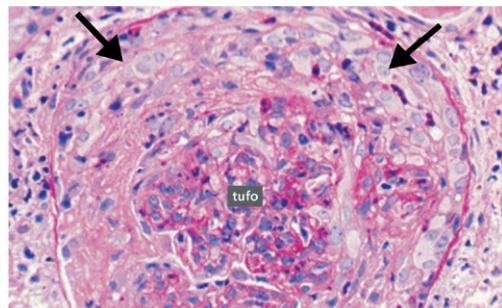


Figura 1 - Glomerulonefrite crescentica: microscopia óptica evidencia crescente celular extracapilar circumferencial (sextas) comprimindo o tufo glomerular no centro do glomérulo

Classificação	
Primárias	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo I: associada aos anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG); - Tipo II: mediada por imunocomplexos; - Tipo III: pauci-imune (frequentemente associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo – ANCA).
Secundárias	<ul style="list-style-type: none"> - Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES); - Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP); - Vasculite de hipersensibilidade; - Pós-infecciosa; - Púrpura de Henoch-Schönlein e doença de Berger.

Um achado que pode ser marcante na GNRP é o acometimento pulmonar não só com infiltrados e nódulos, mas também com hemorragia alveolar, o que caracteriza a síndrome pulmão-rim (Tabela a seguir).

Síndrome pulmão-rim	
Doenças	Marcadores
Síndrome de Goodpasture	Anticorpos anti-MBG
Granulomatose de Wegener/granulomatose com poliangite	Anticorpo antiproteinase 3 (c-ANCA)
Poliangiite microscópica	Anticorpo antimieloperoxidase (p-ANCA)
LES	Complemento consumido, anti-DNA dupla fita
Púrpura de Henoch-Schönlein	Aumento de IgA sérica (30 a 50%, apenas)
Pulmão "urêmico"	Síndrome urêmica e aumento de ureia e creatinina
Trombose de veia renal e embolia	Tomografia helicoidal de tórax ou angioressonância
Doenças infecciosas	Quadro clínico, exames laboratoriais, sorologias e culturas

Algumas características das GNRPs, bem como o diagnóstico e o tratamento, estão descritas na Tabela a seguir:

	Goodpasture	Complexo imune	Pauci-imune
Causas	Anticorpo anti-MBG	Variadas: lúpus, pós-infecciosa, Henoch-Schönlein, idiopática, crioglobulinemia	Wegener, poliangite microscópica, vasculite associada ao ANCA restrita aos rins
Achados associados	Hemorragia alveolar	Dependente da doença	Vasculite sistêmica, Wegener: pulmão + vias aéreas superiores; poliangite microscópica: vias aéreas superiores não afetadas
Complemento	Normal	Normal ou diminuído	Normal
Imunofluorescência	Depósito linear de IgG e C3	Depósito granular, grosso de IgG e C3	Pouco depósito ou nenhum de IgG ou C3
Tratamento	Corticoide (altas doses); ciclofosfamida; plasmaférrese	Dependente da causa	Corticoides; ciclofosfamida; plasmaférrese

2. Causas

A - Glomerulonefrite anti-MBG e síndrome de Goodpasture

Características da glomerulonefrite antimembrana basal glomerular
- A GN antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é uma doença de mau prognóstico associada à presença de anticorpo anti-MBG;
- Frequentemente está associada à GNRP (tipo I);
- Em cerca de 50 a 70% dos casos, é acompanhada de envolvimento vasculítico pulmonar (síndrome de Goodpasture);
- O diagnóstico diferencial da síndrome de Goodpasture deve ser feito com outras causas de síndrome pulmão-rim, como vasculites ANCA-positivas, lúpus, púrpura de Henoch-Schönlein;
- A pesquisa do anticorpo anti-MBG no soro é positiva em mais de 90% dos casos;
- O tratamento dessa síndrome inclui pulsoterapia com metilprednisolona combinada à ciclofosfamida, associada ou não a plasmaférrese.

B - Glomerulonefrite pauci-imune (ANCA positivo) e vasculites relacionadas ao ANCA

Características da glomerulonefrite pauci-imune (ANCA positivo)

- Corresponde a cerca de 60% das GNRPs. Nos idosos, é a forma mais comum;
- Em aproximadamente 75% dos casos, apresenta evidência de vasculites;
- Os níveis de complemento sérico são normais;
- Tipicamente, há positividade sérica para o ANCA;
- As vasculites ANCA-relacionadas são a principal causa de síndrome pulmão-rim;
- O acometimento renal se apresenta como síndrome nefrítica clássica com sedimento urinário rico;
- A distinção entre os diversos tipos de vasculites ANCA-relacionadas só é possível quando estão presentes outros sintomas característicos delas;
- A imunofluorescência caracteristicamente não revela nenhum depósito imune;
- O tratamento das vasculites ANCA-relacionadas deve ser agressivo, com pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida. A plasmaférese pode ser realizada na presença de hemorragia alveolar concomitante.

A seguir, detalharemos as vasculites ANCA-relacionadas, destacando as suas características peculiares:

Vasculites ANCA-relacionadas	
Granulomatose de Wegener	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculite granulomatosa de vasos de médio e pequeno calibre; - Envolve, preferencialmente, os tratos respiratórios superior e inferior e os rins; - Está geralmente associada à positividade do c-ANCA (70%) ou da antiproteínaase 3; - A doença apresenta os seguintes critérios diagnósticos: <ul style="list-style-type: none"> · Inflamação nasal ou oral (úlceras orais ou descarga purulenta ou sanguinolenta); · Radiografia alterada com nódulos, infiltrados fixos e cavidades; · Sedimento urinário alterado, com hematúria microscópica com ou sem cilindros hemáticos; · Inflamação granulomatosa em biópsia de artéria ou de área perivasicular.
Poliangiite microscópica	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculite de vasos de pequeno e médio calibre, envolvendo, preferencialmente, os glomérulos e os capilares pulmonares; - Não ocorre acometimento de vias aéreas superiores; - O ANCA é positivo na maioria dos casos (70%), sendo o p-ANCA mais frequente, porém podemos encontrar o c-ANCA em 40% dos casos.
Síndrome de Churg-Strauss	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculite de vasos de médio e pequeno calibre; - Geralmente, há história prévia de broncoespasmo; - A presença de eosinofilia no sangue periférico é um achado característico; - Cerca de 70 a 75% dos casos apresentam positividade para o ANCA, na maioria dos casos p-ANCA; - A função renal costuma estar preservada.

C - Glomerulonefrite por imunocomplexos

Características

- É causa de quase metade dos casos de GNRP;
- Pode ser idiopática (rara), infeciosa ou relacionada a doenças sistêmicas, como o lúpus e endocardite;
- O quadro clínico é de GNRP, porém há, caracteristicamente, queda do complemento;
- O anticorpo anti-MBG e o ANCA são, em geral, negativos;
- O tratamento depende da causa-base.

145

Hematúria e proteinúria isoladas

1. Hematúria

Diante de um paciente com hematúria, é importante diferenciar se a origem desta é urológica ou glomerular. A hematúria glomerular costuma ter uma coloração acastanhada, sem a formação de coágulos e com a presença de dismorfismo eritrocitário e cilindros hemáticos na urina I. A hematúria das vias urinárias apresenta-se em vermelho-vivo usualmente, podendo haver coágulos e com urina I em geral normal.

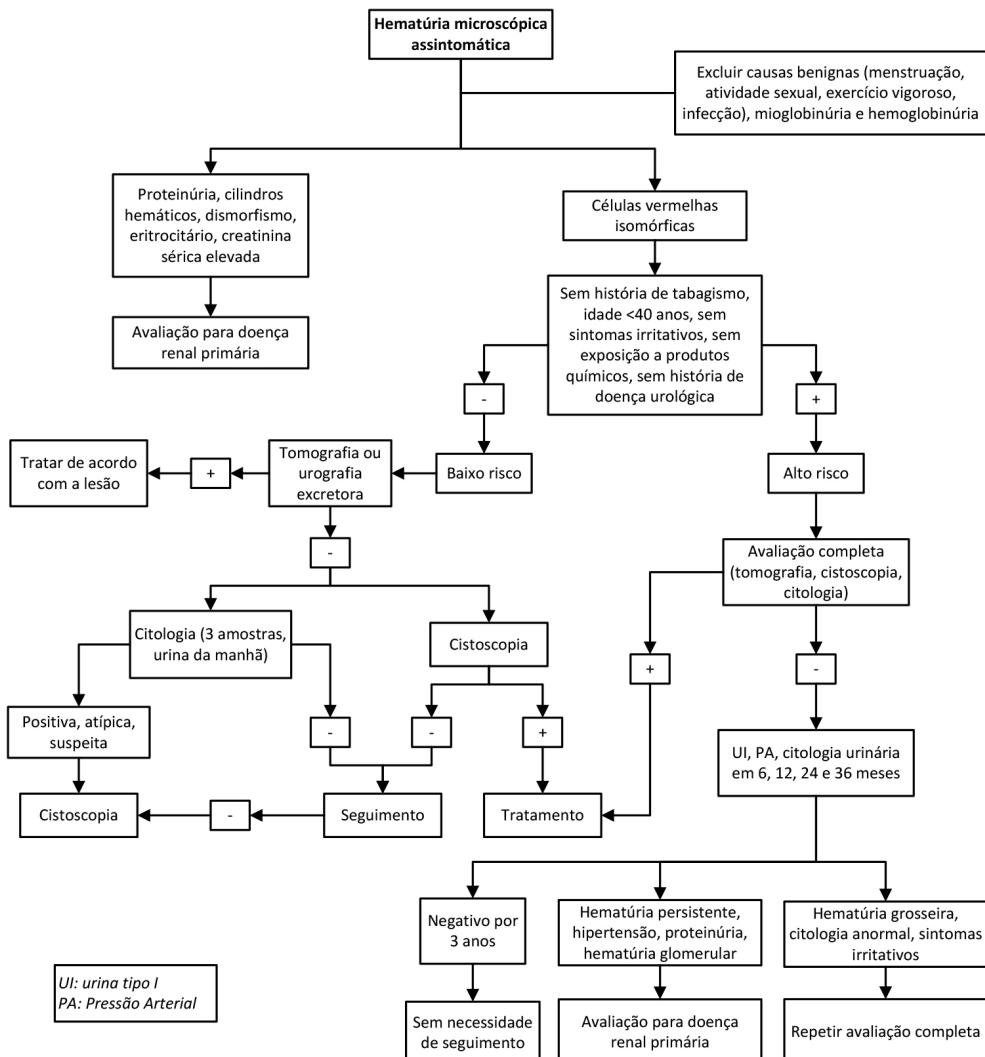


Figura 1 - Hematuria microscópica assintomática

As causas glomerulares de hematúria isolada serão detalhadas a seguir.

A - Nefropatia por IgA (doença de Berger)

- É a forma mais frequente de glomerulonefrite idiopática no mundo;
- No Brasil, é a 3^a mais frequente das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia renal, correspondendo a cerca de 20% dos casos;
- É a principal responsável pelos casos de hematúria macroscópica de origem glomerular;
- Mais comum entre a 2^a e a 3^a décadas de vida, no sexo masculino e em brancos e asiáticos;
- A apresentação clínica mais comum é a hematúria macroscópica recorrente, às vezes associada a infecção de vias aéreas superiores simultânea;
- O complemento sérico é caracteristicamente normal;
- Biópsia renal (imunofluorescência): deposição de IgA em mesângio;
- O tratamento é de valor duvidoso. A maioria dos pacientes não necessita, porém, naqueles com proteinúria >0.5g/d, o uso de antiproteínuricos é mandatório, e pode haver benefícios com corticosteroides.

B - Púrpura de Henoch-Schönlein

- Representa uma variação sistêmica da nefropatia por IgA;
- Na maioria das vezes, ocorre em crianças;
- Artralgias: punhos, joelhos e tornozelos; artrite é rara;
- Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos com depósitos cutâneos de IgA;
- Pele: púrpura palpável, especialmente nos membros inferiores;
- Sinais e sintomas abdominais: dor difusa, diarreia, vômitos e, eventualmente, melena ou enterorragia;
- Imunofluorescência renal com predomínio de IgA no mesângio, com depósitos ocasionais de outras imuno-globulinas e C3;
- Corticosteroides são reservados para formas mais graves da doença, dado que, em geral, é um distúrbio autolimitado.

C - Doença de Alport

- É uma causa rara de hematúria glomerular;
- É uma síndrome genética, de herança dominante, ligada ao X, que acomete principalmente os homens; que resulta na produção de colágeno IV defeituoso;
- Além da hematúria glomerular, pode cursar com surdez neurosensorial, anormalidades oftalmológicas e insuficiência renal progressiva;
- Não há tratamento específico para síndrome de Alport no momento.

D - Doença do adelgaçamento da membrana basal

- É uma doença genética, comum, com herança autossômica dominante;
- Geralmente é diagnosticada por exames de rotina em crianças;
- Manifesta-se, na maioria das vezes, como hematúria microscópica isolada, mas pode apresentar também proteinúria discreta;
- O prognóstico é excelente, e a biópsia renal geralmente não é indicada;
- Não há tratamento específico.

2. Proteinúria isolada

- É definida como a presença de proteinúria no sedimento urinário, sem outras alterações e sem doença renal ou urológica prévias;
- Pode ser classificada como intermitente ou persistente;
- A forma persistente pode corresponder à fase inicial de diversos processos patológicos, como glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia diabética;
- A forma intermitente geralmente reflete alterações apenas funcionais;
- As formas mais comuns de proteinúria isolada intermitente são exercício intenso, proteinúria postural ou ortostática, febre e insuficiência cardíaca congestiva;
- Existem 3 tipos básicos de proteinúria persistente: glomerular, tubular e por *overflow*:
 - A proteinúria de origem glomerular ocorre principalmente por lesões estruturais nas células glomerulares que cursam com modificações nas propriedades de filtro da barreira capilar glomerular;
 - Qualquer situação que interfira na reabsorção poderá ocasionar uma proteinúria de origem tubular;
 - Situações que cursem com produção excessiva de proteínas de baixo peso molecular, aumentando assim a quantidade de proteína filtrada, poderiam suplantar a capacidade de reabsorção do túbulo proximal e originar proteinúria de *overflow* (por exemplo: mieloma múltiplo).
- A quantidade de albumina presente na urina também pode ser quantificada por meio da utilização de uma pequena amostra de urina e determinação da proporção albumina/creatinina. Um valor inferior a 30mg/g é considerado normal; valores na faixa de 30 a 300mg/g são denominados microalbuminúria; e um valor acima de 300mg/g evidencia a proteinúria.

146

Envolvimento glomerular em doenças sistêmicas

1. Microangiopatias trombóticas renais

A - Síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica

- A Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) e a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) são síndromes agudas que causam anormalidades multissistêmicas, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia;
- Na PTT, as anormalidades neurológicas são dominantes e a insuficiência renal é mínima ou ausente;
- Na SHU, a insuficiência renal é dominante e as alterações neurológicas são mínimas ou ausentes;
- A doença renal é secundária à microangiopatia trombótica renal;
- PTT e SHU são doenças microvasculares, acometendo arteríolas e pouparando veias;
- A PTT é mais frequentemente associada com defeito genético ou adquirido em uma enzima conversora de metaloproteinase (ADAMTS 13) para o fator de von Willebrand. As manifestações do sistema nervoso central são os aspectos mais proeminentes. A púrpura é comum, ao passo que o sangramento gastrintestinal ocorre da trombocitopenia grave;
- A SHU se desenvolve a partir de vários processos patológicos. A variedade esporádica ou endêmica associada a diarreia está associada a exposição a uma toxina *Shiga*, uso de medicações, complicações da gestação e idiopáticas. O aparecimento ocorre cerca de 1 semana após a exposição, apresentando-se com hipertensão grave e diminuição de diurese;
- Hipocomplementemaria está presente em até metade dos casos;
- Pode ocorrer insuficiência renal aguda oligoanúrica;
- Doença renal crônica acomete até 40% dos pacientes;
- O diagnóstico é sugerido pela presença de febre, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada a insuficiência renal (SHU) e/ou a anormalidades neurológicas (PTT), sem outra causa aparente;
- O tratamento de ambas as síndromes consiste em plasmaférese;
- A mortalidade da PTT/SHU pode chegar a 90% sem tratamento e cai para 12 a 14% com plasmaférese.

B - Síndrome hemolítico-urêmica na infância

- É a principal causa de insuficiência renal aguda entre crianças menores de 4 anos;
- Geralmente, ocorre de 7 a 10 dias após um episódio de gastroenterite aguda causada pela *Escherichia coli* entero-hemorrágica sorotipo O157:H7, que produz uma toxina capaz de desencadear a síndrome;
- A histopatologia renal e as alterações laboratoriais são semelhantes às da SHU do adulto, com microangiopatia trombótica renal;
- Diferente da SHU do adulto, a SHU secundária a *E. coli* é autolimitada na maior parte dos casos, havendo recuperação da função renal após 1 a 3 semanas;
- O tratamento é de suporte;
- Aproximadamente 10% dos casos evoluem com necrose cortical aguda e insuficiência renal terminal irreversível.

2. Doenças glomerulares de depósito

A - Amiloidose

- É uma doença de depósito que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloïdes;
- As fibrilas amiloïdes podem ser identificadas por sua capacidade de se ligar ao vermelho-congo na microscopia por luz polarizada;

- As formas mais comuns de amiloidose são as formas AL (primária) e AA (secundária);
- Podem ser adquiridas ou congênitas, sistêmicas ou localizadas;
- A amiloidose AL (mais rara) pode ocorrer de forma isolada, associada ao mieloma múltiplo ou, mais raramente, à macroglobulinemia de Waldenström;
- A amiloidose AA pode complicar doenças crônicas nas quais há inflamação persistente ou recorrente;
- O envolvimento renal geralmente se manifesta como proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica;
- O tratamento depende do tipo de amiloidose. Na amiloidose AA, a terapia deve ser dirigida ao tratamento da causa inflamatória ou infecciosa. Na amiloidose AL, o tratamento deve objetivar a discrasia sanguínea subjacente.

B - Crioglobulinemia

- Crioglobulinas são proteínas do soro e do plasma que precipitam em temperaturas <37°C;
- Crioglobulinemia é uma síndrome inflamatória sistêmica que envolve vasos de pequeno e médio calibre, secundária a imunocomplexos contendo crioglobulinas;
- A histologia renal característica é a glomerulonefrite membranoproliferativa com “trombos” de crioprecipitados no capilar glomerular, positivos para IgM;
- Está associada a hipocomplementenemia.

Classificação	
Tipo I	Caracterizado pela presença de uma imunoglobulina monoclonal isolada. É responsável por 5 a 25% dos casos. Tipicamente, é secundário a macroglobulinemia de Waldenström ou mieloma múltiplo. Muitos pacientes são assintomáticos. Os sinais, quando ocorrem, são relacionados a hiperviscosidade e/ou trombose.
Tipo II (mistura essencial)	Há uma mistura de imunoglobulinas policlonais associada a uma imunoglobulina monoclonal com atividade de fator reumatoide. É responsável por 40 a 60% dos casos. Geralmente secundário a infecção viral prolongada, particularmente por hepatite C e HIV. Apresenta sintomas inespecíficos, púrpura palpável secundária a vasculite cutânea e alterações sensoriais e motoras secundárias a neuropatia periférica. Podem ocorrer remissões e exacerbações espontâneas.
Tipo III	Há uma mistura de imunoglobulinas policlonais. Corresponde a 40 a 50% das crioglobulinemias e, geralmente, é secundário a doenças do tecido conjuntivo, como lúpus e doença de Sjögren. Os sintomas são semelhantes aos do tipo II.

O acometimento renal, na maior parte das vezes, é decorrente da deposição de imunocomplexos e, de forma menos comum, de doença trombótica. A glomerulonefrite membranoproliferativa é a alteração geralmente encontrada na biópsia renal (60 a 80% dos casos).

C - Doença de depósito de cadeia leve

- É uma doença de depósito de cadeia leve de imunoglobulina monoclonal (geralmente kappa);
- É secundária ao mieloma múltiplo ou a uma doença linfoproliferativa;
- Portadores geralmente apresentam acometimentos renal, cardíaco e/ou hepático;
- O envolvimento renal se apresenta como síndrome nefrótica franca e/ou insuficiência renal, sendo que a maior parte dos pacientes progride para doença renal terminal dialítica;
- É caracterizada pela deposição renal de cadeias de imunoglobulina monoclonal, gerando hipercelularidade mesangial, expansão importante de matriz, esclerose glomerular e atrofia tubulointersticial. A coloração de vermelho-congo é negativa, e a imuno-histoquímica identifica os depósitos imunes.

D - Glomerulonefrites fibrilar e imunotactoide

- Constituem causas muito raras, porém graves, de síndrome nefrótica;
- São doenças de depósito fibrilar no glomérulo, que se diferenciam da amiloidose pela negatividade ao vermelho-congo;
- O diagnóstico de ambas as doenças só é possível por meio da biópsia renal;
- A idade varia de 10 a 80 anos, com faixa etária média de 45 anos;
- A apresentação clínica abrange a presença de síndrome nefrótica franca, hematúria microscópica, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e insuficiência renal;

- O prognóstico é ruim; aproximadamente metade dos pacientes torna-se dialítica em 2 a 6 anos;
- Não há tratamento eficaz para esses tipos de glomerulopatia até o momento;
- Avalia-se rigorosamente a presença de doenças associadas, sobretudo doenças linfoproliferativas e hepatite C.

3. Doenças sistêmicas associadas a glomerulopatia

A - Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

- A nefrite lúpica é uma complicação muito frequente encontrada em 50 a 80% dos pacientes com LES;
- O envolvimento renal é definido pela presença de proteinúria persistente acima de 500mg/d e/ou pela presença de hematúria e/ou leucocitúria e/ou cilindros celulares no sedimento urinário, desde que outras causas de alterações na urinálise estejam afastadas (infecções urinárias, efeito de drogas etc.);
- A classificação, os achados clínico-laboratoriais e o tratamento das formas de nefrite lúpica estão resumidos na Tabela a seguir:

Classificação da nefrite lúpica, segundo a International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2004 (ISN/RPS 2004)				
Classes	Nomenclaturas	Achados clínicos	Laboratório	Tratamentos
I	Nefrite lúpica mesangial mínima: depósitos imunes mesangiais, sem hipercelularidade mesangial	Habitualmente assintomática	Ausência de hematúria e proteinúria; creatinina normal	Tratamento específico não indicado
II	Nefrite lúpica mesangiolproliferativa: depósitos imunes mesangiais, com hipercelularidade mesangial	Possivelmente, nenhum sintoma; ocasionalmente, hipertensão	Proteinúria discreta; hematúria discreta; creatinina normal	Tratamento específico não indicado
III	Nefrite lúpica proliferativa focal: presença de glomerulonefrite em <50% dos glomérulos, associada a depósitos imunes subendoteliais	Possivelmente, hipertensão, síndrome nefrítica ou mesmo nefrótica	Proteinúria; hematúria; creatinina normal a alta; complemento baixo e DNA dupla fita positivo	Se evolução para aumento de creatinina e sedimento ativo, possível necessidade de pulso de corticoide com ou sem ciclofosfamida
IV	Nefrite lúpica proliferativa difusa: presença de glomerulonefrite em >50% dos glomérulos, associada a depósitos imunes subendoteliais	Presença de hipertensão, edema; possivelmente oligúria, síndromes nefrítica e nefrótica ou glomerulonefrite rapidamente progressiva	Proteinúria; hematúria intensa; creatinina normal ou alta; complemento consumido; DNA dupla fita fortemente positivo	Imunossupressão agressiva com pulso de corticoide (metilprednisolona 0,5 a 1g/d, por 3 dias), seguido de prednisona 1mg/kg/d VO, com pulsos mensais de ciclofosfamida
V	Nefrite lúpica membranosa: presença de espessamento difuso da membrana basal glomerular com imundepósitos subepiteliais	Síndrome nefrótica	Proteinúria nefrótica; possivelmente hematúria e hipertensão associadas	Corticosteroides, com ou sem ciclofosfamida
VI	Nefrite lúpica esclerosante avançada: presença de esclerose global em >90% dos glomérulos	Insuficiência renal crônica avançada	Proteinúria e hematúria discretas, perda de função renal	Terapia de substituição renal (diálise, transplante)

B - Diabetes mellitus

- Causa frequente de doença glomerular, insuficiência renal crônica e necessidade de diálise (junto com a HAS, ocupa a principal causa de diálise);
- O achado histopatológico mais frequente é a glomeruloesclerose difusa;
- A forma mais típica do acometimento renal do diabetes, apesar de ser pouco frequente, é a glomeruloesclerose nodular intercapilar, conhecida como nódulos de Kimmelstiel-Wilson;

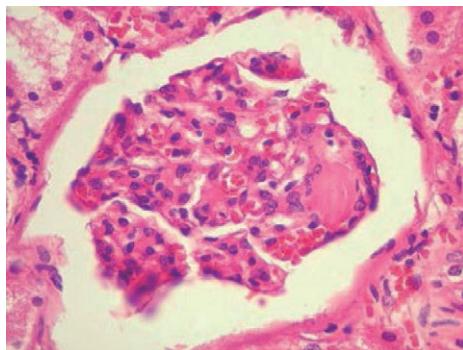


Figura 1 - Alteração histológica da glomerulosclerose nodular, conhecida como nódulos de Kimmelstiel-Wilson

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/lamuro7.html>

- A nefropatia diabética é classificada em 3 diferentes fases: a fase de hiperfiltração, a de microalbuminúria (entre 30 e 300mg de albumina) e a de macroalbuminúria (também denominada como proteinúria clínica a presença de albuminúria >300mg);
- É muito importante a detecção precoce da microalbuminúria, pois o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina pode retardar a evolução da nefropatia;
- Além dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, outros fatores são importantes na prevenção de lesão renal, como rigoroso controle pressórico, glicêmico e lipídico, além de perda de peso, prática de atividade física e cessação do tabagismo.

A classificação da nefropatia diabética encontra-se na Tabela a seguir:

Tipos	Características	Clearance de creatinina	Diagnósticos
I	Fases iniciais do diabetes	Significativamente aumentado	Sem lesão renal
II	Fases iniciais do diabetes	Começo da redução; mas ainda normal	Sem lesão renal significativa
III	Persistência da microalbuminúria	Normal e evolução para redução progressiva	Lesão renal discreta
IV	Proteinúria (>300mg/24h)	Reduzido	Lesão renal difusa
V	Rins crônicos e destruídos	<15mL/min	Rins esclerosados

C - Hipertensão arterial sistêmica

- É uma das principais causas de doença renal terminal, com necessidade de hemodiálise, no Brasil e no mundo;
- A lesão renal decorrente da HAS pode apresentar-se de 2 formas: nefrosclerose hipertensiva benigna e nefrosclerose hipertensiva maligna;
- O diagnóstico da nefrosclerose benigna pode ser feito em um portador de HAS de longa data associado à redução de função glomerular e das seguintes alterações: retinopatia hipertensiva grau 1 ou 2, hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria <1,5g/24h e leve redução de tamanho renal na ultrassonografia. O tratamento da nefrosclerose benigna consiste no controle dos níveis tensionais com anti-hipertensivos, sendo inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina as drogas de escolha;
- A nefrosclerose maligna faz parte de uma síndrome, a hipertensão maligna. Esta é uma emergência hipertensiva definida como um aumento abrupto dos níveis tensionais, acompanhado de retinopatia hipertensiva graus 3 e 4 (com hemorragia retiniana, exsudatos moles ou papiledema);
- O diagnóstico de nefrosclerose maligna se dá na presença de hipertensão maligna associada a insuficiência renal, proteinúria, hematúria micro ou macroscópica e lesões retinianas compatíveis com hipertensão maligna (Figura 2);
- O tratamento da nefrosclerose maligna consiste no controle efetivo e agressivo da pressão arterial, inicialmente com medicações intravenosas, como o nitroprussiato de sódio. Posteriormente, devem-se iniciar medicamentos orais, que permitam o desmame dos anti-hipertensivos intravenosos;
- Se não tratada, o prognóstico renal da nefrosclerose maligna é ruim, com grande parte dos pacientes evoluindo para a necessidade de diálise;
- Nos pacientes com nefrosclerose maligna, deve-se procurar um fator de agudização, como doença renovascular aterosclerótica ou má adesão ao tratamento medicamentoso.

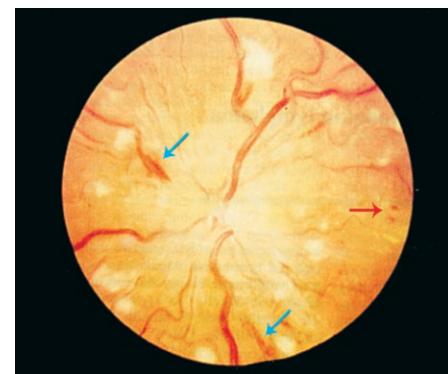


Figura 2 - Exame de fundo de olho em paciente portador de hipertensão maligna e retinopatia hipertensiva grau 4 que mostra papiledema, exsudatos moles e hemorragias "em chama de vela" (setas azuis) e hemorragias puntiformes (seta vermelha)

147

Doenças tubulointersticiais

1. Definição

As doenças tubulointersticiais (DTIs) dos rins são caracterizadas por alterações funcionais e histológicas, envolvendo primordialmente os túbulos e o interstício. Nas DTIs que acometem estruturas medulares/papilas renais, há o comprometimento da concentração urinária, enquanto no acometimento tubular proximal há o prejuízo de reabsorção de substâncias como glicose, aminoácidos e fosfato de bicarbonato.

2. Etiologia

Causas de DTIs agudas ou nefrite intersticial aguda

Medicamentos (70 a 75%)	- Antibióticos: betalactâmicos, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, rifampicina, aciclovir e etambutol; aminoglicosídeos, tetraciclina;
	- Anti-inflamatórios não hormonais;
	- Diuréticos: furosemida, triatereno e tiazídicos;
	- Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e valproato;
	- Outros: captoril, ranitidina, cimetidina, omeprazol, mesalazina, indinavir e alopurinol.
Infecções (4 a 10%)	- Bactérias: <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Yersinia</i> ;
	- Vírus: Epstein-Barr, citomegalovírus, HIV e hantavírus;
	- Outras: leptospirose, <i>Mycoplasma</i> e <i>Rickettsia</i> .
Doenças sistêmicas (10 a 20%)	- Lúpus eritematoso sistêmico;
	- Vasculites;
	- Sarcoidose.
Idiopáticas (5 a 10%)	- Síndrome uveite-nefrite intersticial;
	- Doença do anticorpo antimembrana basal tubular.

Causas de nefrites tubulointersticiais crônicas

Toxinas exógenas	- Nefropatia por analgésicos;
	- Nefropatia por chumbo;
	- Outras nefrotoxinas: lítio, ciclosporina, metais pesados.
Toxinas metabólicas	- Hiperuricemias;
	- Hipercalcemias;
	- Outras: hipocalcemia, cistinose, doença de Fabry, hiperoxaluria.
Neoplasias	Linfomas, leucemias e mieloma múltiplo
Autoimunes	Síndrome de Sjögren
Hereditárias	- Doença renal policística;
	- Doença cística medular;
	- Doença medular esponjosa.
Outras	- Nefropatia associada à doença falciforme;
	- Pielonefrite crônica;
	- Obstrução crônica do trato urinário;
	- Refluxo vesicoureteral;
	- Nefropatia associada a radioterapia;
	- Nefropatia tubulointersticial crônica secundária a doenças glomerulares e doenças renais vasculares.

Distúrbios tubulares específicos

Distúrbios do néfron proximal (defeitos na excreção de aminoácidos, glicose, fosfato e ácido úrico)	- Glicosúria;
	- Aminoacidúria renal;
	- Fosfatúria;
	- Acidose tubular renal tipo II;
	- Síndrome de Fanconi.

Distúrbios tubulares específicos	
Distúrbios da alça de Henle	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Bartter; - Uso de diuréticos de alça.
Distúrbios do néfron distal (defeitos de acidificação, concentração e perda de sal)	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Gitelman; - Acidose tubular renal tipo I; - Acidose tubular renal tipo IV; - Síndrome de Liddle; - Nefropatia perdedora de sal; - Diabetes insípidus nefrogênico.

3. Quadros clínico e laboratorial

As principais manifestações das DTIs podem ser vistas na Tabela a seguir:

Disfunções	Mecanismos
Redução do clearance	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrução da vasculatura renal; - Obstrução de túbulos.
Perda de sal	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção de túbulos distais; - Reabsorção de sódio prejudicada.
Acidose hiperclorêmica	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da produção de amônia; - Acidose tubular renal distal (incapacidade de acidificar a urina nos túbulos coletores); - Redução da reabsorção proximal de bicarbonato.
Hipercalemia	<ul style="list-style-type: none"> - Dificuldade na excreção de K⁺; - Resistência relativa à ação da aldosterona em túbulos distais.
Síndrome de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção global dos túbulos proximais; - Perda urinária de fosfato, aminoácidos, glicose, potássio, bicarbonato.
Poliúria	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção da medula renal; - Noctúria, poliúria, isostenúria.
Proteinúria seletiva	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção tubular proximal; - Perda renal de proteínas de baixo peso molecular.

4. Nefrite intersticial aguda

- A Nefrite Intersticial Aguda (NIA) é uma reação de hipersensibilidade aguda que se manifesta por inflamação tubulointersticial difusa;
- Relacionada a medicamentos, principalmente antibióticos;
- Surgimento de sintomas poucas horas após o início da medicação;
- Curso com aumento de ureia e creatinina, apresentando-se na maior parte dos casos como Insuficiência Renal Aguda (IRA);
- Tríade (apenas 10% dos casos): febre, rash cutâneo, eosinofilia;
- Hematuria não dismórfica, piúria, leucocitúria (às vezes cilindros leucocitários), eosinofiluria, proteinúria leve (maciça quando associada a anti-inflamatório não hormonal);
- O diagnóstico se baseia em história, exame clínico e laboratório característicos, com a exclusão de outras causas, como glomerulonefrite aguda. A biópsia fornecerá o diagnóstico definitivo se houver necessidade, mostrando um infiltrado de polimorfonucleares, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos;
- Cintilografia com gálio: captação difusa bilateral;
- Tratamento: interrupção da medicação.

5. Nefrite intersticial crônica

- A Nefrite Intersticial Crônica (NIC) é uma doença inflamatória crônica do tubulointerstício caracterizada por fibrose intersticial renal com atrofia e perda tubular, geralmente associada a infiltrado intersticial mononuclear;
- Pode ser decorrente da persistência de um quadro de NIA ou surgir sem uma lesão renal prévia identificável;

- As principais causas são toxinas exógenas ou metabólicas;
- O quadro clínico depende do distúrbio tubular específico causado pela lesão tubulointersticial crônica ou que está relacionado à causa da NIC;
- O sedimento urinário, em geral, é semelhante ao da NIA, com hematúria não dismórfica, piúria e proteinúria leve a moderada. Ao contrário da NIA, na NIC não há eosinofíluria;
- O tratamento consiste em suspender o uso de medicamentos nefrotóxicos ou tratar a causa-base, quando possível.

As NICs associadas a toxinas exógenas serão detalhadas a seguir:

A - Nefropatia por analgésicos

- Necrose papilar e inflamação tubulointersticial;
- Quadro insidioso: perda progressiva da função renal;
- Quadros agudos: hematúria, cólica renal, obstrução por coágulos, poliúria e piúria estéril;
- Achados: leucocitúria com urocultura negativa; proteinúria <1g/24h, nefrocalcinose, acidose tubular renal distal; anemia intensa;
- Exames de imagem: urografia excretora (identifica necrose de papila); o exame de escolha é a tomografia de abdome com rins com cálices deformados e calcificação papilar;
- Associação a carcinoma de células transicionais;
- Tratamento de suporte, associado à suspensão dos analgésicos.

B - Nefropatia por chumbo

- Contato ocupacional (tintas, baterias, caldeiras, armas de fogo); em crianças: ingestão de tinta com chumbo;
- Achados: hiperuricemias com 50% dos pacientes evoluindo com artrite gotosa (gota saturnina), aumento de excreção de precursores da porfirina (coproporfirina e ácido D-aminolevulínico), chumbo na urina, Insuficiência Renal Crônica (IRC) lentamente progressiva;
- Diagnóstico: quantificação da excreção de chumbo após administrar quelante (EDTA): se >0,6mg/24 horas = toxicidade por chumbo;
- Tratamento: suspensão da exposição, quelantes de chumbo.

C - Nefropatia por lítio

- Usuários crônicos de lítio;
- Toxicidade dose-dependente;
- IRC de evolução insidiosa;
- *Diabetes insipidus* nefrogênico: poliúria, noctúria e isostenúria;
- Biópsia: atrofia tubular e fibrose intersticial;
- Tratamento: suspensão do lítio e suporte.

D - Nefropatia por ciclosporina

- Pode causar lesão renal aguda ou crônica;
- Forma crônica: perda progressiva de função, proteinúria leve, hipertensão, hipercalcemias;
- Tratamento da hipertensão e suporte.

E - Nefropatia por hiperuricemias

- Nefropatia por deposição de urato, importante causa de IRA;
- Hiperprodução de ácido úrico e extrema hiperuricemias;
- Aguda: síndrome de lise tumoral;
- Crônica: nefropatia gotosa;
- Possível evolução com IRA oligúrica por obstrução intrarrenal, pós-lise tumoral;
- Tratamento: hidratação, alcalinização da urina, diuréticos de alça, allopurinol e diálise se não houver resposta.

F - Nefropatia por hipercalcemias

- Causas: hiperparatiroidismo primário, sarcoidose, metástases ósseas, síndromes paraneoplásicas, mieloma múltiplo, intoxicação por vitamina D;
- Disfunção tubulointersticial e IRC;
- Lesão precoce: necrose tubular, obstrução e precipitação intrarrenal de sais de cálcio;
- Lesão tardia: nefrocalcinoze, infiltrado mononuclear e fibrose intersticial;
- Principal achado: incapacidade de concentrar urina;
- Outros: acidose tubular renal distal, perdas de sódio e potássio;
- Tratamento: tratar hipercalcemias.

6. Distúrbios tubulares específicos

A - Distúrbios do néfron proximal

O néfron proximal é responsável por 2/3 do filtrado glomerular, o que inclui a maior parte dos aminoácidos, da glicose, do fosfato, do ácido úrico e do bicarbonato.

Fosfatúria renal	Secundária à incapacidade tubular proximal de reabsorver fosfato. Pode evoluir com raquitismo em crianças ou osteomalácia em adultos.
Acidose tubular renal proximal (tipo II)	Disfunção do néfron proximal em reabsorver bicarbonato, com consequente bicarbonatúria. A acidose metabólica decorrente desse distúrbio, além de hipocalêmica, é hiperclorêmica e possui ânion-gap plasmático normal e ânion-gap urinário positivo ou neutro.
Síndrome de Fanconi	Disfunção generalizada da reabsorção tubular proximal; resulta em glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria (acidose tubular renal tipo II), fosfatúria e uricosúria.

B - Distúrbios da alça de Henle

A principal alteração acontece no mecanismo de concentração urinária, consequentemente com poliúria e noctúria.

Síndrome de Bartter	Disfunção hereditária da porção ascendente medular da alça de Henle, com alteração de função do carreador Na-K-2Cl. Está associada a hipercalcíuria (que, por sua vez, pode estar associada a nefrolitase e nefrocalcinoze), hipocalêmia e alcalose metabólica. Como o defeito tubular não pode ser corrigido, o tratamento baseia-se em minimizar os efeitos secundários do aumento de prostaglandina e aldosterona. A indometacina tem mostrado bons resultados. Diuréticos poupadores de K ⁺ , como espironolactona e amilorida, devem ser associados em doses que podem chegar a 300mg e 40mg/d, respectivamente. A suplementação com cloreto de potássio faz-se necessária.
Uso de diuréticos de alça	Agem por inibição do carreador Na-K-2Cl, portanto a intoxicação por eles causa distúrbios metabólicos semelhantes aos presentes na síndrome de Bartter, ou seja, alcalose metabólica, hipocalêmia e hipercalcíuria.

C - Distúrbios do néfron distal

- O néfron distal (constituído pelo túbulo contorcido distal e pelo túbulo coletor) é responsável pela reabsorção de 10% do sódio filtrado, pela reabsorção de água (regulada pelo ADH – hormônio antidiurético) e pela secreção de potássio e íons hidrogênio;
- O principal hormônio regulador da reabsorção de sódio, associada à secreção de hidrogênio e potássio no túbulo coletor, é a aldosterona.

Síndrome de Gitelman	Distúrbio hereditário raro do carreador Na-Cl do túbulo contorcido distal (o mesmo inibido pelos diuréticos tiazídicos). Por isso, os distúrbios metabólicos presentes nessa síndrome são semelhantes aos que ocorrem na intoxicação por tiazídicos: alcalose metabólica, hipocalêmia, hipomagnesemia e hipocalciúria. O tratamento da síndrome de Gitelman consiste em minimizar a hipomagnesemia com reposição de cloreto de magnésio. O estado acidobásico e a excreção de cálcio tendem a normalizar. Para a correção da hipocalêmia, devem ser administrados sais de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona e amilorida.
-----------------------------	--

Acidose Tubular Renal (ATR) distal clássica (tipo I)	Caracterizada pela incapacidade do túbulo coletor em secretar íons de hidrogênio, com consequente prejuízo da acidificação urinária. Na ATR tipo I, ocorre acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, com pH urinário >5,3, ânion-gap urinário positivo ou neutro e ânion-gap plasmático normal.
ATR distal (tipo IV)	Secundária à redução do estímulo do túbulo coletor pela aldosterona, devido à redução de sua síntese ou resistência tubular a sua ação. Na ATR tipo IV, a acidose metabólica é hiperclorêmica e hipercalcêmica, com ânion-gap plasmático normal e ânion-gap urinário positivo ou neutro.
Diabetes insipidus nefrogênico	Decorrente da resistência do túbulo coletor à ação do ADH, com consequentes poliúria e polidipsia. Nessa síndrome, haverá perda da capacidade de concentração urinária, e a urina apresentará osmolalidade e densidade baixas. Pode ocorrer hipernatremia severa, devido ao aumento da excreção renal de água livre. Ao contrário do <i>diabetes insipidus</i> central, o <i>diabetes insipidus</i> nefrogênico não apresenta resposta à administração de desmopressina ou DDAVP (análogo do ADH), o que permite o diagnóstico diferencial entre essas entidades. As principais causas de <i>diabetes insipidus</i> nefrogênico são hereditariedade (nas crianças), toxicidade renal por lítio, hipocalêmia e hipercalcemias (nos adultos). O tratamento consiste na redução da ingestão de sódio (dieta hipossódica) associada ao uso de diuréticos tiazídicos.
Síndrome de Liddle (pseudo-hiperaldosteronismo)	É um raro distúrbio autossômico dominante caracterizado por um defeito primário na reabsorção de Na ⁺ pelos ductos coletores, que cursa com hipocalêmia e alcalose metabólica. A história familiar de pacientes com hipertensão em idade jovem e hipocalêmia sugere a síndrome de Liddle. O tratamento baseia-se na administração de diuréticos poupadões de K ⁺ , que fecham diretamente os canais de Na ⁺ , como a amilorida e o triantereno, associados à restrição de sal na dieta, para normalizar a pressão, reverter a perda urinária de K ⁺ e a hipocalêmia.

148

Doença renovascular isquêmica

1. Introdução

- A doença renovascular isquêmica é uma causa potencialmente reversível de insuficiência renal crônica (nefropatia isquêmica) e hipertensão renovascular;
- A hipertensão renovascular é causada pelo hipofluxo renal e determinada pela estenose da artéria renal (uni ou bilateral). Isso leva à hipoperfusão tecidual e à ativação de diversos sistemas humorais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema simpático. Quaisquer patologias que causem estenose de artéria renal bilateral ou de rim único – como a displasia fibromuscular, as vasculites de grandes e médios vasos (como a arterite de Takayasu) ou até lesões traumáticas – podem evoluir com nefropatia isquêmica. Entretanto, sua principal causa é a aterosclerose. Os pacientes mais suscetíveis a nefropatia isquêmica são aqueles que apresentam os fatores de risco clássicos para aterosclerose, como idade avançada, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo, dislipidemia e pacientes com lesões ateroscleróticas em outros sítios vasculares.

O padrão de doença renovascular que evolui com nefropatia isquêmica pode ser de 3 tipos:

- 1 - Estenose de artéria renal grave bilateral (geralmente acima de 50%).
- 2 - Oclusão de artéria renal unilateral e estenose grave contralateral.
- 3 - Oclusão bilateral, oclusão de aorta proximal ou oclusão de rim único.

2. Etiologia

- A principal causa de estenose de artéria renal é a aterosclerose ($\pm 60\%$ dos casos);
- A aterosclerose predomina entre pacientes com mais de 50 anos e do sexo masculino;
- O acometimento da aterosclerose se dá, basicamente, na porção proximal da artéria renal;
- É bilateral em 20 a 30% dos casos e pode progredir com o tempo;

- A 2ª causa mais frequente é a displasia fibromuscular (30%); ela se constitui de um grupo de alterações arteriais não inflamatórias e não ateroscleróticas, que cursam com algum grau de oclusão, estenose ou aneurisma vascular;
- A doença fibromuscular define a causa mais comum de hipertensão renovascular em pacientes mais jovens, especialmente em mulheres com idade entre 15 e 50 anos;
- A displasia fibromuscular pode ser classificada em 3 tipos: fibroplasias média (mais comum, 95% dos casos), íntima e adventícia;
- Ao contrário da atherosclerose, o acometimento da artéria renal pela fibrodisplasia dá-se, principalmente, na porção distal da artéria renal ou de seus ramos;
- Pode ser bilateral em 20 a 30% dos casos;
- Aspecto "em colar de contas" em exames de imagem é o achado mais comum e sugestivo – estenoses alteradas com microaneurismas.

Fatores de risco para nefropatia isquêmica

- | |
|--|
| - Idade avançada; |
| - Insuficiência cardíaca congestiva; |
| - Doença aterosclerótica em outros sítios vasculares (coração, cérebro, periférico); |
| - Homens; |
| - Brancos; |
| - Pacientes com fatores de risco clássicos para atherosclerose (idade avançada, hipertensão arterial, <i>diabetes mellitus</i> , tabagismo, dislipidemia). |

3. Diagnóstico

- O diagnóstico é feito pela história clínica e exames complementares;
- Sugerem a presença de doença renovascular: hipertensão severa e/ou refratária a tratamento, elevação aguda da pressão arterial, assimetria renal, sopro abdominal, episódios recorrentes e abruptos de edema pulmonar, aumento na concentração de creatinina após a administração de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou antagonistas de angiotensina II (estenose renal bilateral), a ocorrência de trombose da artéria renal, o ateroembolismo por colesterol espontâneo ou pós-arteriografia, a nefrite intersticial e a nefropatia por contraste.

4. Exames complementares

- Nenhum exame não invasivo é sensível o suficiente para confirmar ou excluir definitivamente doença renovascular;
- As vantagens e as desvantagens dos testes não invasivos mais utilizados estão resumidas a seguir:

Ultrassonografia renal com Doppler de artérias renais	É um exame de baixo custo e não invasivo, que permite avaliar a anatomia renal e afastar obstrução e/ou nefropatia crônica, além da possibilidade de evidenciar a presença de assimetria renal (achado sugestivo de estenose de artéria renal). O <i>Doppler</i> de artérias renais permite a estimativa da gravidade da estenose de artéria renal. No entanto, pode ser tecnicamente difícil e é operador-dependente.
Angiotomografia (Figura 1 - A)	É um exame não invasivo com alta acurácia para detecção de estenose de artéria renal. Permite excelente avaliação anatômica, porém com pouca informação funcional, e pode precipitar nefropatia por contraste.
Angiorressonância (Figura 1 - B)	Permite detecção de estenose de artéria renal com acurácia semelhante à da angiotomografia, porém pode superestimar o tamanho da estenose e também não produz muita informação funcional. É contraindicada se $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica, precipitada pelo gadolinio.
Renografia (cintilografia renal) com captorpril	É excelente para triagem de hipertensão renovascular, porém perde acurácia na insuficiência renal. Não é operador-dependente e não utiliza contraste iodado, nem gadolinio. Resultado totalmente normal exclui doença significativa. É um exame funcional. Alteração do ritmo de filtração glomerular após administração de captorpril pode estimar reversibilidade da lesão.
Atividade plasmática de renina e atividade plasmática de renina com estímulo de captorpril	Devido à sua baixa acurácia, é de pouco valor no diagnóstico de estenose de artéria renal. O estímulo com captorpril torna o teste mais específico, porém menos sensível do que a medida isolada da atividade de renina.



- A dosagem de renina das veias renais é um exame funcional, porém invasivo. Se houver uma relação >1,5 entre a atividade de renina das veias renais, considera-se que há lateralização de renina. Nesse caso, pode haver estenose unilateral ou bilateral assimétrica;
- O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal é a arteriografia renal (Figura 1 - C). No entanto, é um exame invasivo, que utiliza contraste iodado. Suas principais complicações são o ateroembolismo por cristais de colesterol e a nefropatia por contraste. Pode ser realizado o tratamento da estenose durante a arteriografia, por meio da angioplastia da artéria renal acometida, com ou sem colocação de stent.

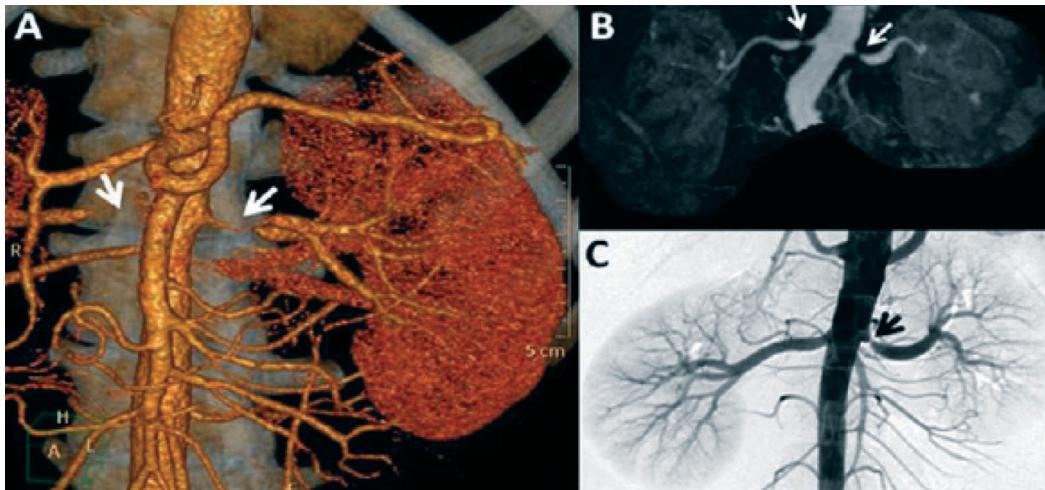


Figura 1 - Exames de imagem na doença renovascular isquêmica: (A) angiotomografia mostrando estenose renal bilateral (setas); (B) angiorressonância magnética evidenciando estenose renal bilateral (setas) e (C) arteriografia renal (padrão-ouro) com evidência de estenose renal esquerda (seta)

5. Tratamento

- As opções terapêuticas da doença isquêmica renovascular incluem terapia medicamentosa, angioplastia e cirurgia;
- Portadores de aterosclerose como etiologia de base devem ser tratados agressivamente para prevenção secundária de doença cardiovascular, incluindo ácido acetilsalicílico, controles lipídico, glicêmico e pressórico e cessação do tabagismo;
- Os IECA e os antagonistas de angiotensina II são muito eficazes no controle da pressão arterial e têm efeito protetor no rim contralateral à estenose contra os danos da hipertensão. Todavia, se a estenose for bilateral ou unilateral em rim único, o uso dessas medicações poderá levar a insuficiência renal;
- A revascularização da artéria renal pode ser realizada por meio de cirurgia ou de angioplastia. É indicada a revascularização quando:
 - Há hipertensão severa ou refratária;
 - Há episódios recorrentes de edema agudo pulmonar;
 - Há progressão de insuficiência renal sem outra causa aparente;
 - Não se consegue manter a função renal com a redução da pressão arterial, mesmo com anti-hipertensivos diferentes dos IECA.
- A angioplastia renal percutânea tem se mostrado um método efetivo de tratamento da estenose de artéria renal. Nos casos de displasia fibromuscular, apresenta excelentes resultados, sendo comum a cura da hipertensão, e raras complicações. No entanto, nos casos de aterosclerose, a taxa de sucesso da angioplastia percutânea é de 50 a 60%, com reestenose em 10 a 30% dos casos;
- A cirurgia é altamente eficaz em preservar a função renal de pacientes com estenose de artéria renal bilateral. A taxa de sucesso da revascularização cirúrgica vai de 85 a 90%.

149

Transplante renal

1. Indicações

O transplante renal estará indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo na fase pré-dialítica com taxa de filtração glomerular <20mL/min (preemptivo).

2. Contraindicações absolutas ou relativas

- Doença maligna incurável; maligna (ou já tratada, com menos de 2 anos de seguimento);
- Doença hepática progressiva;
- Idade superior a 70 anos;
- Recusa do paciente;
- Infecção ativa;
- Doenças vasculares cerebral, coronariana ou periférica extensas, principalmente acometendo as artérias ilíacas;
- Doenças mental ou psiquiátrica graves;
- Doença cardíaca avançada; sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista;
- Anormalidades severas do trato urinário inferior;
- Condições psicossociais adversas severas: alcoolismo, drogadição, não adesão a tratamentos;
- Doença pulmonar avançada;
- Coagulopatias persistentes;
- Doença renal com elevado índice de recorrência.

Fatores de risco
Clínicos
- Idade <5 ou >50 anos;
- Doenças sistêmicas: <i>diabetes mellitus</i> , amiloidose, doença de Fabry, esclerodermia;
- Doença gastrintestinal prévia: úlcera péptica, pancreatite, hepatopatia, diverticulose;
- Obesidade e desnutrição severas;
- Doença renal com elevado índice de recorrência;
- Doença maligna prévia.
Cirúrgicos
- Urológicos: refluxo vesicoureteral, deformidades vesicais, hipertrofia prostática;
- Transplantes prévios;
- Doença vascular periférica.
Imunológicos
- Transplantes prévios;
- Pacientes hipersensibilizados;
- Pacientes imunologicamente hiper-responsivos.

3. Dadores de rim

O dador para transplante renal pode ser vivo relacionado (parente), vivo não relacionado (não parente) ou dador cadáver. Preferencialmente, os transplantes renais devem ser realizados com órgãos obtidos de doadores falecidos. No Brasil, a lei permite a doação de órgãos até o 4º grau de consanguinidade e doação entre cônjuges e filhos ou pais adotivos. A idade não é uma contraindicação absoluta para doação. Seguem critérios para a priorização de receptores:

- Ausência de via de acesso para tratamento dialítico;
- Doador criança (menor de 12 anos) para receptor criança (menor de 12 anos);
- Dadores renais com critério expandido – idade avançada, história de hipertensão, morte por acidente vascular encefálico e elevações dos níveis de creatinina no momento da recuperação do rim.

4. Imunologia do transplante

Em um transplante renal ABO compatível (grupos sanguíneos compatíveis), os抗ígenos do sistema HLA são os principais alvos moleculares da rejeição. Há 2 classes de抗ígenos HLA expressos na superfície das células: I e II.

Além de compatibilidade ABO e HLA, é importante que o doador-receptor realize a prova cruzada de linfócitos (*crossmatch*), que, se positiva, pode contraindicar o transplante.

5. Drogas imunossupressoras e seus efeitos colaterais

Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos são geralmente mantidos em tratamento com corticosteróide combinado com um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolímo), ou com fármacos antiproliferativos (azatioprina ou micofenolato de mofetila), ou com ambos. Imunossupressores são usados para modular a resposta imune de 3 maneiras: imunossupressão, tolerância e Imunoestimulação. Quatro classes principais desses imunossupressores compreendem glicocorticoides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólitos, além dos anticorpos. Há uma combinação de imunossupressores, a fim de bloquear a resposta imune em vários níveis e minimizar a toxicidade. Essas drogas têm como principal alvo o linfócito T e podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, como:

- **Corticosteroides:** hipertensão, diabetes, úlceras gástricas, hiperlipidemia, osteoporose, miopia, ganho de peso, catarata e insônia;
- **Ciclosporina:** nefrotoxicidade (aguda e crônica), hipertensão, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hirsutismo, hiperplasia gengival, ginecomastia;
- **Tacrolímo:** igual à ciclosporina, porém *diabetes mellitus* mais comumente;
- **Azatioprina:** mielossupressão (citopenias);
- **Micofenolato de mofetila:** diarreia, náuseas e dor abdominal;
- **Sirolímo:** proteinúria, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia, pneumonite e inibição da cicatrização.

Fármacos imunossupressores	
Classes	Fármacos
Corticosteroides	Prednisona
Antimetabólitos	<ul style="list-style-type: none"> - Azatioprina; - Micofenolato de mofetila; - Ácido micofénólico.
Inibidores de calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporina; - Tacrolímo.
Inibidor de TOR	Sirolímo
Anticorpos policlonais	<ul style="list-style-type: none"> - ATGAM; - RATG.
Anticorpos monoclonais	<ul style="list-style-type: none"> - OKT3; - Anti-CD25: <ul style="list-style-type: none"> · Basiliximabe; · Daclizumabe. - Anti-CD20: <ul style="list-style-type: none"> · Rituximabe; · Campath-1H.
<i>ATGAM: globulina antitimócitos; RATG: globulina antitimócito de coelho; TOR: alvo da rapamicina.</i>	

6. Complicações pós-transplante

A - Rejeição

É mediada imunologicamente e envolve resposta humoral e celular.

Rejeição hiperaguda (resposta humoral)	Mediada por anticorpos pré-formados oriundos de sensibilização prévia contra antígenos do doador. Ocorre nas primeiras 24 horas do pós-transplante ou até mesmo durante a cirurgia. É quando o receptor apresenta anticorpos dirigidos contra o rim transplantado antes mesmo do transplante, causando a perda rápida e irreversível do órgão.
Rejeição aguda (resposta celular)	Ocorre a partir do 3º dia após o transplante, podendo acontecer a qualquer momento no curso do pós-transplante, sendo mais comum nos 3 primeiros meses. O sistema imune do receptor, por meio dos linfócitos T, entra em contato com os抗ígenos do doador e reconhece os抗ígenos do outro. É o tipo mais comum de rejeição precoce e o único para o qual existe tratamento efetivo. É visando diminuir as chances dessa rejeição que se usa a terapia de imunossupressão com as maiores doses no início da evolução pós-transplante.
Rejeição ou nefropatia crônica	É o desgaste do rim ao longo da evolução do transplante, levando à perda funcional lenta e progressiva do rim transplantado. A presença de proteínas na urina pode ser um indicador dessa situação.

B - Função retardada do enxerto

Ocorre por necrose tubular aguda, principalmente em doadores falecidos.

C - Infecções

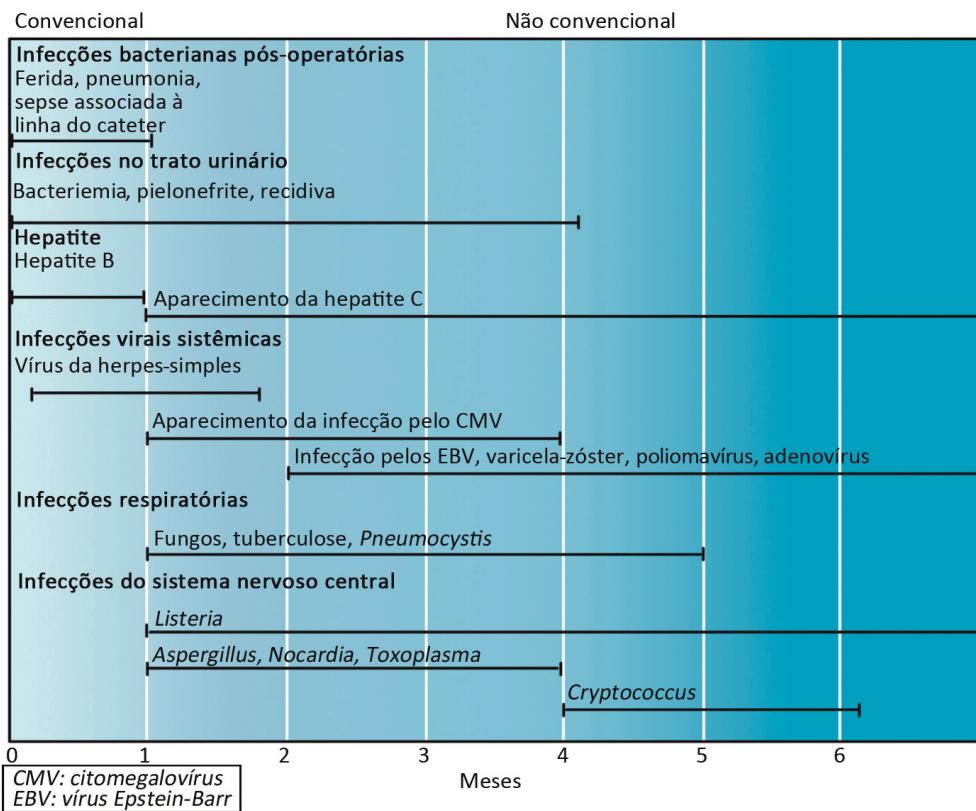


Figura 1 - Infecções pós-transplante renal



- Infecção por citomegalovírus (evidência de infecção em 2/3 dos receptores, apresentando uma grande ameaça aos transplantados);
- Infecção por Epstein-Barr;
- Infecções fúngicas (candidíase e aspergilose);
- Infecções parasitárias (pneumocistose, estrongiloidíase e toxoplasmose).

D - Complicações cirúrgicas

- Tromboses dos vasos renais (obstrução de uma artéria ou veia do rim transplantado);
- Linfocele (coleções de linfa próximas ao órgão transplantado);
- Fístula urinária (vazamento de urina para fora do sistema urinário);
- Hematoma e hemorragias;
- Ruptura renal.

E - Neoplasias

Alguns tipos de tumores aparecem com mais frequência em quem é transplantado renal, já que o sistema imunológico fica menos ativo com o uso de medicamentos; entre eles, os tumores de pele e linfomas.

F - Vacinação

Transplantados não devem receber vacinas de organismos vivos atenuados, entre elas: varicela-zóster, *influenza* intranasal, BCG, SCR (tríplice viral), poliomielite oral (Sabin), febre amarela e varíola.

Vacinas de organismos inativados ou partículas são seguras e devem ser tomadas de acordo com o calendário vacinal do paciente. As vacinas são mais efetivas na população de transplantados quando a imunossupressão é minimizada a doses de manutenção. Assim, de modo geral, as vacinas devem ser evitadas durante os primeiros 6 meses subsequentes ao transplante, quando a imunossupressão está sendo iniciada e está no auge. A única exceção é a vacina contra *influenza*. Em pacientes que receberam transplante há pelo menos 1 a 3 meses, a vacina contra *influenza* deve ser administrada antes do início da estação de *influenza*.

NEUROLOGIA

150

Neuroanatomia

1. Sistema piramidal (motricidade voluntária)

A via da motricidade voluntária é conhecida como trato corticospinal. Ele é composto de 2 neurônios motores, o superior e o inferior. O neurônio motor superior também é conhecido como 1º neurônio motor ou neurônio piramidal. O neurônio motor inferior é conhecido também como 2º neurônio motor. O corpo celular do neurônio motor superior localiza-se no córtex do giro pré-central, no lobo frontal. De acordo com Penfield, na região medial do giro pré-central, estão os neurônios que cuidam da inervação motora do membro inferior contralateral. Na região superolateral, estão os neurônios para o membro superior e a hemiface contralaterais. O número de neurônios é proporcional à quantidade de músculos de cada segmento, de modo que a área responsável pela inervação da mão é maior do que do pé. Cada um destes neurônios corticais emite um prolongamento (axônio) com vários centímetros de comprimento. Este axônio constitui o trato corticospinal, e seu trajeto inclui a coroa radiada e centro semiovais, onde as fibras para o membro inferior, membro superior e face se agrupam e se dispõem de forma bastante compacta, até a cápsula interna. A partir daí, as fibras vão se afastar muito pouco até seu trajeto final, que pode ser um núcleo do tronco para um nervo craniano motor ou a medula espinal. Na região inferior do bulbo, no tronco cerebral, conhecida por pirâmides bulbares, a maior parte destas fibras cruza para o lado contralateral. A essa estrutura damos o nome de decussação das pirâmides. Após a decussação, as fibras do trato corticospinal trafegam pela substância branca medular, na sua porção lateral. No corno anterior da medula, área de substância cinzenta, estão os corpos celulares dos neurônios motores inferiores. Nesta posição, ocorre a sinapse entre o 1º e 2º neurônios motores. Da medula cervical partem os prolongamentos do neurônio motor inferior, através da raiz anterior, plexo braquial, nervos periféricos, até a junção neuromuscular, para inervar os músculos dos membros superiores. As fibras para os membros inferiores continuam percorrendo a substância branca medular lateral até o corno anterior da medula torácica, onde fazem sinapse com o 2º neurônio motor, cujo prolongamento emerge via raiz anterior, plexo lombossacro, nervo e junção neuromuscular até os músculos dos membros inferiores.

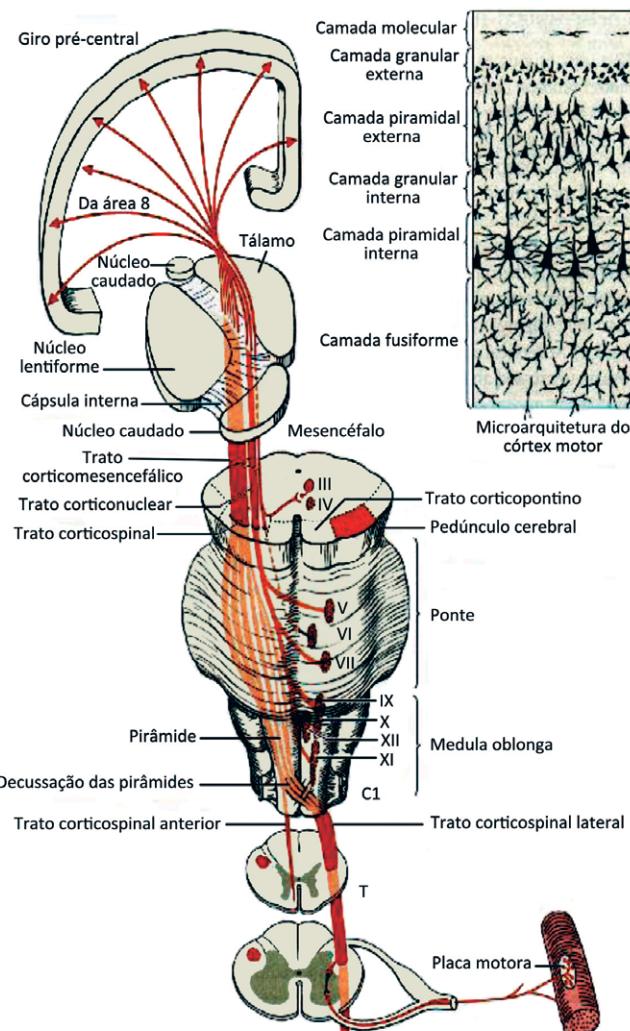


Figura 1 - Sistema piramidal

2. Sensibilidade

Temos 2 tipos principais de sensibilidade:

- **Epicrítica:** precisa, rápida, discriminativa e detalhada representação espacial. Caráter fino e discriminativo, permitindo localização precisa e apreciação exata da natureza do estímulo;
- **Protopática:** grosseira, lenta e espacialmente imprecisa. Grosseira (lenta), correspondendo a estímulos fortes e pobemente localizados. Primeira sensibilidade a se restabelecer após lesão nervosa (mais primitiva).

As vias ascendentes que veiculam os 2 subsistemas são diferentes (Figura 2). De modo geral, as vias da sensibilidade são compostas por 3 neurônios. Em comum, o 1º neurônio tem seu corpo celular situado fora do sistema nervoso central, no gânglio da raiz dorsal. Ele possui 2 prolongamentos, um que traz estímulos vindos da periferia (para a sensibilidade superficial, receptores na pele; para a sensibilidade profunda, nos órgãos neurotendinosos de Golgi e fusos neuromusculares) e outro que penetra pelo corno posterior da medula. A sensibilidade superficial é informada ao sistema nervoso central por meio de 2 vias espinotalâmicas (anterior e lateral). A via lateral transmite informações das sensibilidades dolorosa e térmica. A sensibilidade tátil e bárestésica (pressão) corre pela via anterior. Em ambas, o 2º neurônio está no corno posterior da medula, e seu prolongamento cruza a linha média no mesmo nível medular em que o neurônio periférico atinge a medula. Uma vez que as vias cruzam, atingem a região do tronco e, depois, o tálamo, onde fazem sinapse com o 3º e último neurônio da via, cujo prolongamento atinge o giro pós-central, no lobo parietal contralateral à área estimulada. Já a via da sensibilidade profunda percorre a região de substância branca posterior da medula, sem ter feito sinapse medular. A região posterior medular é constituída pelos fascículos grátil e cuneiforme, com informações de sensibilidade profunda para membro inferior e superior, respectivamente. O 2º neurônio desta via está no bulbo, no lemnisco medial. Após esta sinapse, os prolongamentos cruzam para o outro lado e atingem o tálamo, onde ocorre a sinapse com o 3º neurônio sensitivo, que também emite seu axônio até o giro pós-central contralateral ao lado estimulado. A via da sensibilidade profunda é a via da coluna dorsal-lemnisco medial.

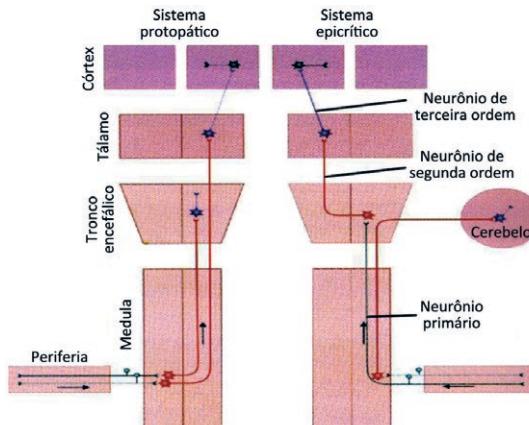


Figura 2 - Vias sensoriais

Vias sensitivas			
Tipo	1º neurônio	2º neurônio	3º neurônio
Dor/temperatura (derme-epiderme)	Fibras aferentes que entram através do gânglio dorsal (corno posterior)	Cruzamento para o lado oposto → substância gelatinosa que forma o trato espinotalâmico lateral → tálamo	Tálamo → cápsula interna → giro pós-central (áreas 3, 1, 2)
Tato/pressão (camada dérmica)	Fibras aferentes - raiz dorsal → substância branca ipsilateral; bifurcação: (1) substância cinzenta, corno posterior; (2) subida pela substância branca posterior (ipsilateral) → substância cinzenta do corno posterior	Cruzamento na medula para o lado oposto - subida, formando o trato espinotalâmico anterior (ventral) → tálamo	Tálamo → cápsula interna → giro pós-central (áreas 3, 1, 2)
- Propriocepção; - Tato fino; - Vibratória (tendões/articulações).	Fibras aferentes - raiz dorsal → substância branca, coluna dorsal ipsilateral (fascículo grátil/fascículo cuneiforme)	Nervos medulares → cruzamento subindo e formando lemnisco medial → tálamo	Tálamo → córtex sensitivo (áreas 3, 1, 2)

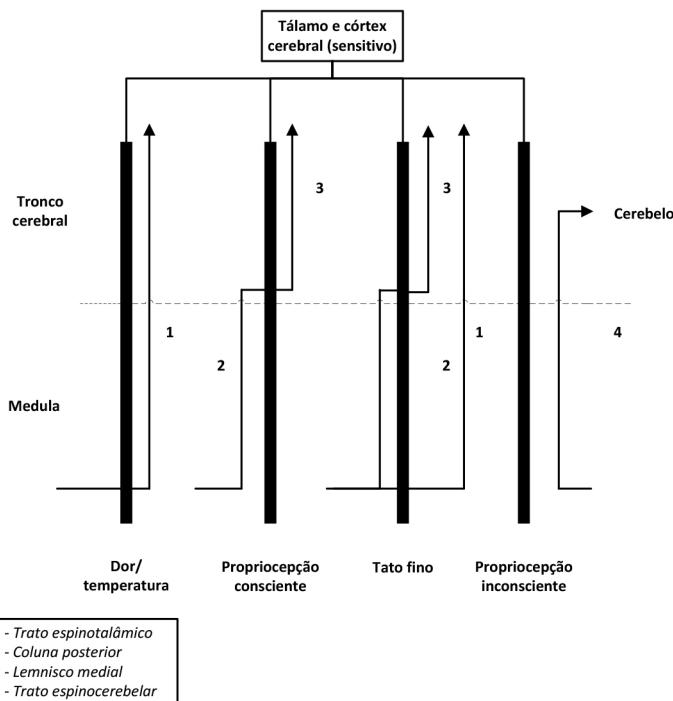


Figura 3 - Vias sensitivas

3. Arco reflexo

O tendão do joelho (órgão receptor), ao ser percutido, transmite, através do neurônio sensitivo profundo (aférente), a informação ao sistema nervoso central. Os axônios desses neurônios penetram na raiz dorsal da medula e fazem sinapse com neurônios associativos (internunciais ou interneurônios), e estes com o neurônio motor (eférrente neurônio motor inferior ou via motora final de Sherrington). Os axônios dos neurônios motores saem pela raiz ventral da medula e transmitem o impulso nervoso até o músculo bíceps femoral, ocorrendo o movimento da perna. Esse reflexo é parcialmente inibido pelo neurônio motor superior – o que explica o motivo pelo qual nos acidentes vasculares cerebrais, em que ocorre lesão do neurônio motor superior, alguns reflexos estão exaltados.

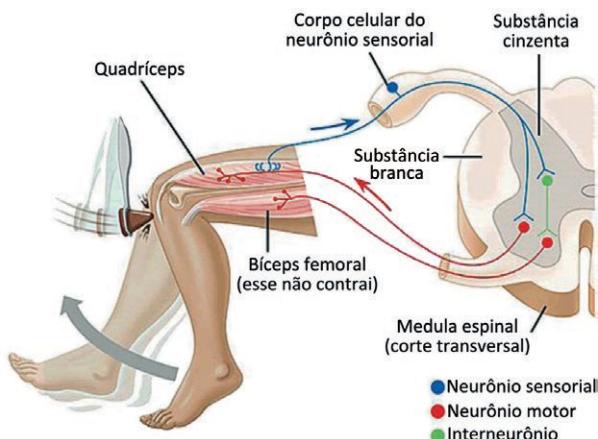


Figura 4 - Arco reflexo

4. Sistema extrapiramidal

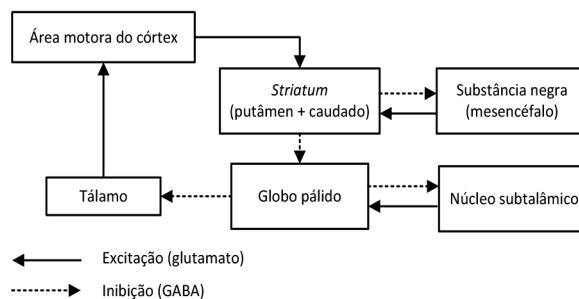


Figura 5 - Sistema extrapiramidal

Anatomia do cerebelo e suas principais funções			
Divisão funcional	Principais estímulos de entrada	Principais estímulos de saída	Funções
Lobo floculonodular (vestibulocerebelo)	Núcleos vestibulares, labirinto, sistema visual	Núcleos vestibulares, tratos vestibulares medial e lateral	Equilíbrio (do tronco), movimentos oculares, reflexos vestibulares
Vérnis (espinocerebelo)	Sistema vestibular, visual e auditivo, face, partes proximais do corpo	Núcleos vestibulares, formação reticular, córtex motor contralateral e sistema descendente medial via núcleo fastigial	Controle e execução muscular do tronco e proximal apendicular, movimentos progressivos
Zona intermédia (espinocerebelo)	Medula (partes distantes do corpo)	Núcleo rubro contralateral, córtex motor e sistema descendente lateral via núcleo interponto	Controle muscular e execução distal, movimentos progressivos
Zona lateral (cérebro-cerebelo)	Córtex cerebral contralateral via núcleos pontinos	Núcleo rubro contralateral, córtex pré-motor via núcleo dentado	Planejamento motor de iniciação e tempo do movimento

5. Sistema nervoso autônomo

Órgãos	Sistema nervoso simpático (libera adrenalina)	Sistema parassimpático (libera acetilcolina)
Músculo esfínter da pupila	Dilatação	Constricção
Peristaltismo intestinal	Inibição	Estimulação
Pulmões (brônquios)	Dilatação	Constricção
Coração	Aumento do ritmo	Diminuição do ritmo
Vasos sanguíneos	Constricção	Dilatação
Pressão arterial	Aumento	Diminuição
Homem	Orgasmo, ejaculação	Ereção do pênis
Mulher	Orgasmo	Intumescimento do clítoris
Bexiga urinária	Relaxamento da musculatura da parede e contração do esfínter uretral	Contração da musculatura da parede e do esfínter uretral

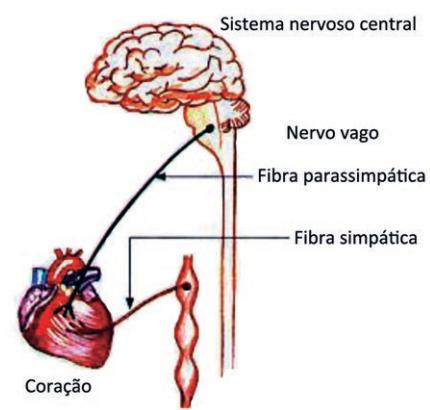


Figura 6 - Sistema nervoso autônomo



6. Barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica separa o sangue dos tecidos cerebrais. É composta pelas células endoteliais dos capilares existentes no cérebro. Sua existência deve-se à maneira como essas células se unemumas às outras, ligando-se pelas chamadas *tight junctions*. Isto é, as membranas de células adjacentes são firmemente ligadas, de modo que não existem espaços entre elas, ao contrário do que ocorre na maioria dos capilares de outras regiões do corpo. Essas barreiras não permitem a passagem de solutos ou fluidos do lúmen para o espaço extravascular via espaço intercelular do endotélio.

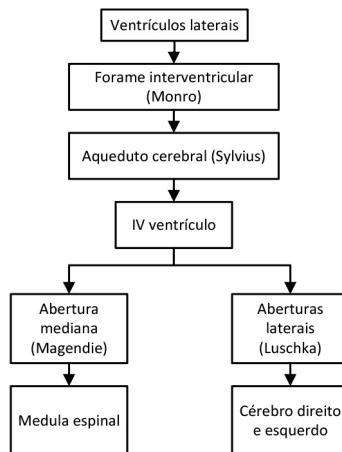


Figura 7 - Circulação líquorica

151

Semiologia e propedêutica neurológica

1. Alterações de linguagem

- Afasias

Afasias são distúrbios adquiridos da linguagem. A linguagem é avaliada através de 4 aspectos: nomeação, compreensão, repetição e fluência verbal (número de palavras por minuto). Na grande maioria das pessoas, a linguagem é processada no hemisfério cerebral esquerdo, principalmente pelos lobos frontal e temporal. No lobo frontal, temos a área de Broca, responsável pela expressão da linguagem. No lobo temporal, temos a área de Wernicke, responsável pela compreensão. Essas áreas se conectam pelo fascículo arqueado, principal área responsável pela repetição da linguagem. É importante diferenciar as afasias das disartrias, em que há apenas prejuízo adquirido na pronúncia das palavras, podendo ser, por exemplo, decorrente da lesão de estruturas que inervam os lábios, a língua ou palato. Outro diferencial é a dislalia, que se caracteriza por um distúrbio da aquisição da linguagem. Assim, o afásico perdeu uma função, enquanto o portador de dislalia nunca desenvolveu determinado aspecto da comunicação. De acordo com a alteração ao exame da linguagem, temos diferentes tipos de afasias. Todas as afasias apresentam prejuízo na nomeação. A mais importante é a afasia de Broca, em que há prejuízo de nomeação, repetição e fluência, restando apenas a compreensão preservada.

Tipos de afasia				
	Nomeação	Fluência	Repetição	Compreensão
Global	-	-	-	-
Broca	-	-	-	+
Wernicke	-	+	-	-
Condução	-	+	-	+
Transcortical mista	-	-	+	-
Transcortical motora	-	-	+	+
Transcortical sensitiva	-	+	+	-
Anômica	-	+	+	+

2. Motricidade

A motricidade é dividida em voluntária (força e coordenação), involuntária (tônus e trofismo) e reflexa.

A avaliação da força é feita por meio da velocidade de movimentos, manobras de oposição e manobras deficitárias. Assim, pode ser graduada de 0 a 5, sendo a grau 5 normal e a zero correspondendo a ausência total de força (plegia). Os valores de 1 a 4 são chamados de paresia.

As lesões que causam fraqueza no membro superior e no membro inferior do mesmo lado provocam hemiparesia. As hemiparesias associadas a desvio da rima labial para o lado contralateral à fraqueza são chamadas completas. Hemiparesias em que o grau de força no membro superior é menor do que no membro inferior são desproporcionadas de predomínio braquifacial. Quando a força no membro inferior for menor do que a do membro superior, teremos hemiparesia desproporcionada de predomínio crural. Sendo a força do membro superior igual à do membro inferior, e diferente de 5, teremos um caso de hemiparesia proporcionada. Quando houver hemiparesia de um lado e alteração de nervo craniano contralateral, decorrentes de uma mesma lesão, chamaremos de hemiparesia alterna. Na hipótese de uma lesão cervical ou no tronco causarem fraqueza nos 4 membros, falaremos tetraparesia. Se uma lesão causar fraqueza nos membros inferiores, apenas, teremos uma paraparesia crural. A fraqueza de apenas 1 membro recebe o nome de monoparesia.

Graduação da força muscular		
Força	Grau	Descrição
Forte	5	Movimento completo contra gravidade e contra resistência máxima
Diminuída (paresia)	4	Movimento completo contra gravidade e contra resistência parcial
	3	Movimento completo contra gravidade
	2	Movimento parcial
	1	Contração muscular visível sem movimento
Paralisada (plegia)	0	Nenhum movimento
Lesão das vias motoras		
Topografia	Semiologia	
Côrtex	Resulta em hemiparesia contralateral de predomínio braquifacial (cortical lateral) ou crural, dependendo do local da lesão (hemiparesia completa desproporcionada com predomínio braquifacial). Pode ocorrer, também, hemiparesia incompleta desproporcionada com predomínio crural.	
Cápsula interna	Acomete todas as fibras piramidais. Logo, a hemiparesia contralateral é proporcionada e acomete, igualmente, os membros superiores e inferiores e a face (hemiparesia completa proporcionada).	
Tronco cerebral	Ocorre antes da decussação das pirâmides; hemiplegia alterna – lesão de nervo craniano ipsilateral e déficit motor contralateral; par craniano de um lado (da lesão) e déficit motor do outro (contralateral a lesão).	
Medula	Lesão do trato corticospinal na medula com compromisso motor ipsilateral. Em geral, há lesão concomitante do trato espinotalâmico (sensibilidade) contralateral abaixo da lesão.	
Movimentos automáticos (extrapiramidais)		
Trato rubroespinal (origem no núcleo rubro)	Responsável pelos músculos distais dos membros	
Trato tetospinal (origem no teto mesencefálico)	Responsável pelos músculos da cabeça	
Trato reticulospinal (origem na formação reticular)	Responsável pelo controle da ritmicidade da marcha	



3. Manobras deficitárias

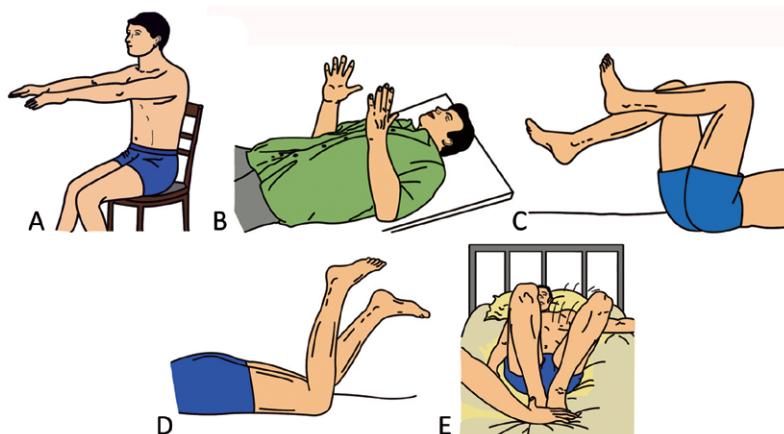


Figura 1 - (A) Manobra dos braços estendidos; (B) manobra de Raimiste; (C) manobra de Mingazzini – membros inferiores; (D) manobra de Barré – membros inferiores e (E) manobra de Wartenberg – membros inferiores

4. Tônus

Classificação

Hipotônico	Lesões do sistema periférico e lesões cerebelares
Hipertonia espástica	Sinal "do canivete" – lesão do trato piramidal (acidente vascular cerebral, mielopatias)
Hipertonia plástica	Síndromes extrapiramidais – doença de Parkinson
Hipertonias especiais	Descerebração, decorticação, opistotono (tétano), cãibras e psicogênese

5. Síndromes motoras

Diagnóstico diferencial

Síndromes/sintomas	Neurônio motor superior	Neurônio motor inferior
Em comum	Fraqueza (paresia ou plegia)	Fraqueza (paresia ou plegia)
Tônus	Aumentado	Diminuído ou normal
Reflexos	Vivos/aumentados (hiperativos)	Diminuídos (hipoativos)/abolidos
Trofismo muscular	Pouca atrofia/tardia	Atrofia leve a grave (precoce)
Fasciculações	Ausente	Presente nas lesões do corno anterior
Distribuição da fraqueza	Em grupo, distal	Possivelmente focal ou generalizada
Reflexo cutâneo-abdominal	Ausente	Possivelmente presente ou ausente nas lesões dos nervos abdominais
Reflexo cutâneo-plantar	Em extensão (sinal de Babinski)	Em flexão ou abolidos

Diagnóstico diferencial das lesões do neurônio motor superior

Côrtez cerebral	Cápsula interna	Tronco cerebral	Medula espinal
Fraqueza desproporcionada e predomínio braquifacial ou crural	Fraqueza completa e proporcional, sem predomínio evidente, raramente poupano a face	Hemiparesia alterna, acometimento de membros contralaterais e nervos cranianos homolateral à lesão	Hemiplegia/paresia braquiorcrural incompleta (sem acometimento de nervos cranianos)
Alteração sensitiva vaga/grafestesia alterada	Hemi-hipoestesia contralateral ao tálamo acometido	Sensibilidade possivelmente preservada	Perda da sensibilidade dolorosa contralateral ao déficit motor

Diagnóstico diferencial das lesões do neurônio motor superior			
Córtex cerebral	Cápsula interna	Tronco cerebral	Medula espinal
Afasia em lesões do hemisfério dominante para linguagem (esquerdo), podendo acompanhar-se de depressão psíquica	--	Oftalmoplegia internuclear e, quando presente, lesão no tronco cerebral (principalmente em lesões pontinas)	--
Anosognosia e distúrbios de atenção à esquerda em lesões do hemisfério direito	--	Comum síndrome de Horner (distúrbios autonômicos)	--

Diagnóstico diferencial das lesões do neurônio motor inferior						
Diagnóstico	Fraqueza	Tônus	Atrofia	Fasciculação	Reflexo	Distúrbio sensitivo
Células do córno anterior	Focal, geralmente assimétrica	Flácido	Presente (acentuada precoce)	Presente	Diminuído ou ausente	Ausente
Raiz anterior	Focal	Flácido	Presente	Ausente	Diminuído ou ausente	Ausente
Plexo/nervo	Focal, geralmente distal	Flácido	Presente (moderada)	Ausente	Diminuído ou ausente (em desproporção à fraqueza)	Presente
Junção neuromuscular	Difusa	Normal	Ausente	Ausente	Normal	Ausente
Músculo	Difusa proximal nos membros	Flácido	Tardia (acentua-se com o tempo)	Ausente	Diminuído, raramente ausente	Ausente

Diferenças entre síndromes piramidal, periférica e extrapiramidal			
	Síndrome piramidal	Síndrome periférica	Síndrome extrapiramidal
Força muscular	Diminuída	Diminuída	Normal
Tônus	Hipertonia espástica	Hipotonia	Hipertonia plástica
Reflexos tendinosos	Exaltados	Hiporreflexia	Normorreflexia
Reflexos cutâneo-abdominais	Abolidos	Presentes	Presentes
Reflexo cutâneo-plantar	Extensão (sinal de Babinski)	Flexão ou sem resposta	Flexão

6. Distúrbios do movimento e síndromes extrapiramidais

Síndromes	Distúrbios do movimento
Hipercinéticas	<ul style="list-style-type: none"> - Tremor: movimentos rítmicos de contração alternada de músculos agonista e antagonistas; - Coreia: movimentos involuntários bruscos, breves, migratórios e erráticos; - Atetose: movimentos sinuosos lentos de eixo ao longo do membro; - Balismo: movimentos bruscos, breves, proximais, semelhantes a chutes e arremessos; - Mioclonia: contrações involuntárias súbitas que lembram pequenos sustos; - Tique: movimentos estereotipados, breves, repetitivos, suprimíveis. Podem ser motores ou vocais; - Distonia: causada por contrações sustentadas concomitantes de músculos agonistas e antagonistas (abalos lentos, torção ou postura anormal).
Hipocinéticas – rígido/acinético (bradicinesia/rigidez/tremor)	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson/parkinsonismo: <ul style="list-style-type: none"> · Dificuldade em realizar movimento voluntário ou o realizando de maneira lenta (acinesia/bradicinesia); · Micrografia ou hipomimia facial; · Postura anormal: camptocormia; · Rigidizez: hipertonia (roda dentada); · Tremor: de repouso, pode desaparecer no início de uma ação. Desaparece no sono. Membros superiores são os mais acometidos; · Marcha em bloco, em pequenos passos e rápida com a cabeça inclinada para frente.



7. Cerebelo e equilíbrio estático

Síndrome cerebelar – achados “HANDS”

H	Hipotonia
A	Ataxia (incoordenação): índex-nariz/índex-índex/calcâneo-joelho
N	Nistagmo
D	Dismetria/Disartria (fala escandida)/Disdiadococinesia/Disbasia
S	Equilíbrio estático – prova de Romberg

Prova de Romberg

Labiríntico	“Pseudo-Romberg” ou “Romberg vestibular”: ocorre queda, após latência, para um lado preferencial, que indica lesão ipsilateral das vias vestibulares.
Sensitivo	Sinal de Romberg: ocorrem queda imediata ao chão com os olhos fechados e perda da propriocepção consciente, geralmente por lesão do cordão posterior.
Cerebelar	Mesmo com os olhos abertos, o paciente alarga a base quando solicitado a juntar os pés. Quando isso ocorre, cai no momento ou pende para frente ou para trás ou para um lado ou para o outro.

Síndromes medulares

Síndrome	Sintomas	Etiologia
Lesão medular completa	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: perda sensitiva abaixo do nível da lesão (nível sensitivo); - Motor: perda motora abaixo do nível da lesão de fase aguda – flácida, evoluindo para espasticidade; - Autonômicas: bexiga neurogênica, constipação, impotência, hipotensão com bradicardia e hipo ou hipertermia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mielite transversa; - Secção traumática total da medula.
Hemisseção medular (síndrome de Brown-Séquard)	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: ↓ dor e temperatura (trato espinotalâmico) → contralateral ↓ propriocepção e sensibilidade vibratória ipsilateral; - Motor: ↓ motricidade → ipsilateral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores extramedulares; - Traumáticas; - Degenerativa da coluna cervical: hidrocefalia de pressão normal.
Lesão medular central	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: ↓ dor e temperatura (trato espinotalâmico) → dissociação; - Motor: ↓ 2º neurônio no nível da lesão; - Extensão: lateral → trato piramidal abaixo do nível da lesão dorsal → trato da coluna posterior. 	<ul style="list-style-type: none"> - Siringomielia; - Tumores intramedulares; - Traumática: síndrome cervical central aguda.
Coluna posterior	Sensibilidade (dores lancinantes): ↓ sensibilidades postural, vibratória e táctil → ataxia da marcha → sinal de Romberg	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Tabes dorsalis</i>: neurolues; - Tumores espinais.
Coluna posterolateral	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: ↓ proprioceptiva (tratos coluna posterior) → ataxia da marcha (pior com os olhos fechados); sinal de Romberg; - Motor: ↓ motricidade bilateral (trato piramidal; sinal de Babinski). 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de B12; - Compressão cervical: espondilite; - Mielopatia, AIDS.
Coluna anterior + trato piramidal	<ul style="list-style-type: none"> - Neurônio motor inferior: atrofia, paresia e fasciculação; - Neurônio motor superior (piramidal): espasticidade, hiper-reflexia e Babinski. 	Esclerose lateral amiotrófica
Artéria espinal anterior	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade: ↓ dor e temperatura; - Propriocepção conservada; - Motor: ↓ motricidade bilateral → paraplegia (trato piramidal). 	<ul style="list-style-type: none"> - Dissecção de aorta; - Cirurgia da aorta abdominal; - Vasculite; - Fratura-luxação da coluna.

Diagnóstico diferencial das ataxias*

Sensitiva	Lobo frontal	Vestibular
Marcha talonante	Marcha de pequenos passos	Tendência a desvio para um lado
Piora com ausência da visão	Rigidez	Marcha “em estrela”
Polineuropatias e lesão da coluna posterior	Lesões tumorais ou lesões degenerativas dos lobos frontais	--

* Decomposição irregular do ajuste fino da postura e dos movimentos, normalmente controlados pelo cerebelo e suas conexões. O termo aplica-se à função motora dos membros, tronco, olhos e musculatura bulbar.

Manifestações neurológicas – origem da lesão

- Arreflexia tendinosa, profunda, que pode relacionar-se a neuropatia periférica, assim como choque medular na lesão aguda da medula;
- Diplopia, vertigem e nistagmo que se relacionam a lesão no tronco cerebral (ponte);
- Paraparesias ascendentes que se associam à presença de afecções da medula espinal ou nos nervos periféricos;
- Perda das sensibilidades cinético-postural e vibratória (columnas dorsais) e paraparesia espástica (tratos corticospinais) – degeneração combinada subaguda;
- Perda das sensibilidades cinético-postural e vibratória (columnas dorsais), sinal de Romberg (columnas dorsais), ataxia (tratos espinocerebelares) e paraparesia espástica (tratos corticospinais) – ataxia de Friedreich;
- Monoparesia espástica isolateral (porção do trato corticospinal da extremidade inferior), paralisia flácida dos membros superiores (nível cervical da lesão dos cornos anteriores) e perda da sensibilidade térmico-dolorosa “em manto” no nível da lesão (comissura anterior – cruzamento das fibras do trato espinotalâmico lateral), lesão centromedular, siringomelia ou tumores intramedulares;
- Perda das sensibilidades cinético-postural e vibratória (columnas dorsais) abaixo do nível da lesão, acompanhada, geralmente, de ataxia da marcha, sinal de Romberg sensitivo e redução dos reflexos patelares e aquileu, além de incontinência vesical e dores lancinantes – *tabes dorsalis* (neurolues);
- Paralisias flácida (cornos anteriores) e espástica ao nível da lesão (tratos corticospinais), combinação de achados dos neurônios motores superior e inferior – esclerose lateral amiotrófica.

Radiculopatia lombossacra – achados clínicos

	Radiculopatia L2 (L1/L2)	Radiculopatia L3 (L2/L3)	Radiculopatia L4 (L3/L4)	Radiculopatia L5 (L4/L5)	Radiculopatia S1 (L5/S1)
Perda sensitiva	Faces lateral e anterior da coxa, ligamento inguinal	Face medial inferior da coxa/ parte anterior da coxa	Parte anterior da coxa/porção média da perna até a porção média do maléolo	Face lateral da perna/ parte lateral do pé até o 5º dedo/sola do pé	Margem lateral e sola do pé
Fraqueza motora	Flexão e adução do quadril	Adução do quadril e extensão do joelho	Adução do quadril/extensão do joelho/ dorso flexão do pé	Flexão do pé e do hálux/dificuldade em andar sobre os calcanhares	Possivelmente afetada a flexão plantar do pé e do hálux/dificuldade para andar na ponta do pé (pode ocorrer pé caído)
Reflexos	Sem alterações	Possível ↓ do reflexo patelar	↓ do reflexo patelar	Alterações pouco comuns (reflexo tibial posterior ↓)	Reflexo aquileu ausente ou ↓

152

Dor

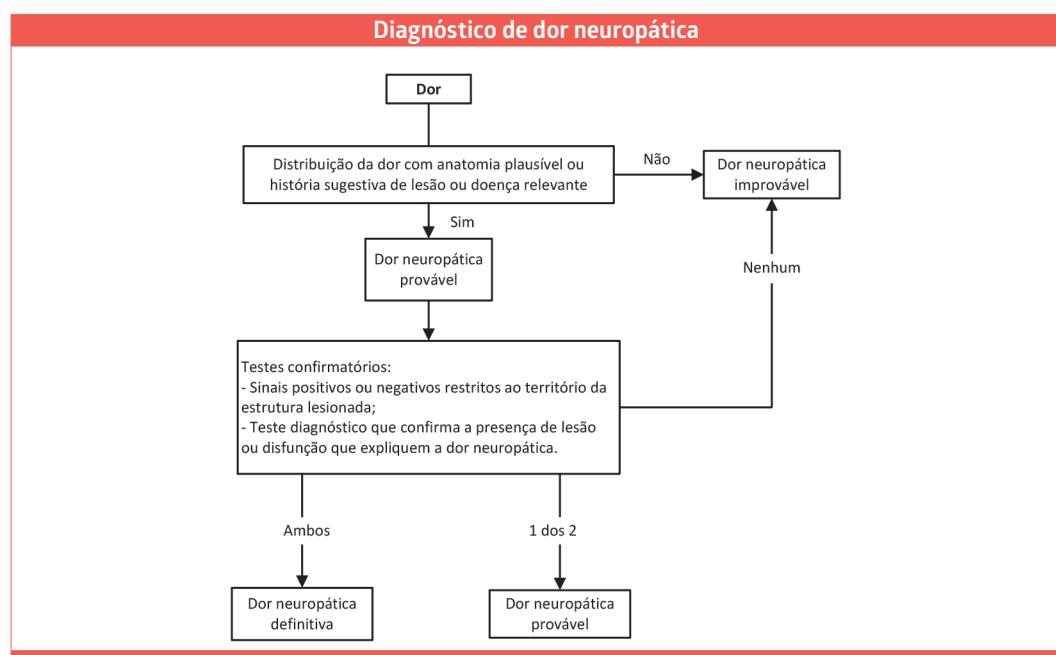
Definição

Experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou virtual ou que é vivida como tal

Tipos

	Nociceptiva	Neuropática
Definição	Dor causada por ativação de nociceptores periféricos	Dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso
Mecanismo	Transdução fisiológica natural	Geração ectópica de impulsos, entre outros
Localização dos sintomas	Dor local e/ou referida	Território da inervação da via nervosa afetada
Qualidade dos sintomas	Sensação dolorosa comum da vida diária (bons descritores verbais) – latejante, fraca, persistente	Novas sensações, desconhecidas, aberrantes (maus descritores verbais) – choque, queimação, formigamento ou dormência

		Tipos	
		Nociceptiva	Neuropática
Tratamento	Eficaz, analgesia convencional	Parcialmente eficaz (anticonvulsivantes, antidepressivos)	
<pre> graph TD Dor[Dor] --> Ansiedade[Ansiedade Depressão] Dor --> Deficit[Déficit funcional] Dor --> Perturbação[Perturbação do sono] Ansiedade <--> Deficit Deficit <--> Perturbação subgraph Aguda [Dor aguda: - Papel protetor; - Identifica-se com uma agressão.] direction LR A1[Dor aguda] --> A2[Ativação de nocíceptores locais] A2 --> A3[Nervo periférico] A3 --> A4[Medula espinal] A4 --> A5[Ineração ascendente] A5 --> C[Córtex; percepção de dor] A5 --> B[Ineração descendente] B --> A3 end subgraph Crônica [Maior ou igual a 3 a 6 meses] direction LR B1[Dor crônica: - Não tem papel protetor; - Interfere na saúde e na funcionalidade.] B2[Ineração descendente] B3[Córtex; percepção de dor] B2 --> B3 end A5 --> B2 </pre>			



		Causas de dor neuropática
Sistema nervoso periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Nervo: <ul style="list-style-type: none"> · Neuropatia diabética; · Neuralgia do trigêmeo; · Síndrome da dor regional complexa I e II (distrofia simpático-reflexa tipo I e causalgia tipo II); · Atrofia de Sudeck; · Neuropatia induzida por infiltração tumoral; · Neuropatia por compressão (encarceramento) nervosa crônica (síndrome do túnel do carpo); · Raiz dorsal - neuralgia pós-herpética; · Avulsão traumática do plexo braquial. 	

Causas de dor neuropática

Sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none"> - Cérebro: - Pós-accidente vascular cerebral; - Esclerose múltipla; - Medula espinal: trauma medular; - Isquemia medular.
Dor não localizada: referida ou radicular?	
	<p>- Em geral, a dor nociceptiva é localizada, porém, quando a lesão ocorre em estruturas profundas, a dor pode ser referida;</p>
	<p>- A dor referida é uma dor nociceptiva descrita pelos pacientes como “latejante”, “chata”, “fraca” e “persistente”;</p>
	<p>- A dor radicular é uma dor neuropática descrita pelos pacientes como “choque elétrico”, “queimação”, “formigamento” ou “dormência”;</p>
	<p>- A dor referida é, também, visceral. Não é bem localizada e, em certos casos, não é sentida no órgão lesado ou doente, mas sim na superfície do corpo, também conhecida como dor reflexa. Exemplo: paciente sofre infarto = dor aguda irradiada ao longo da região medial do membro superior esquerdo.</p>

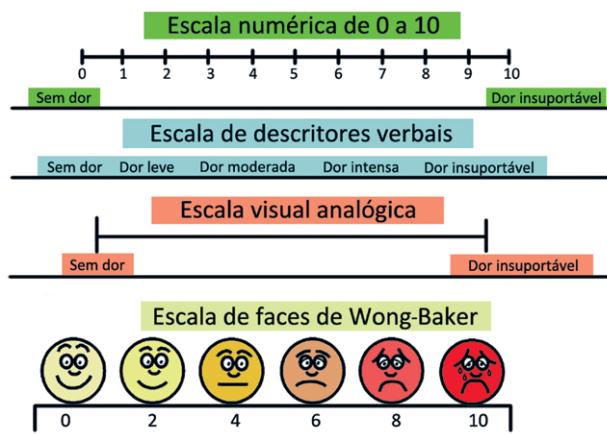
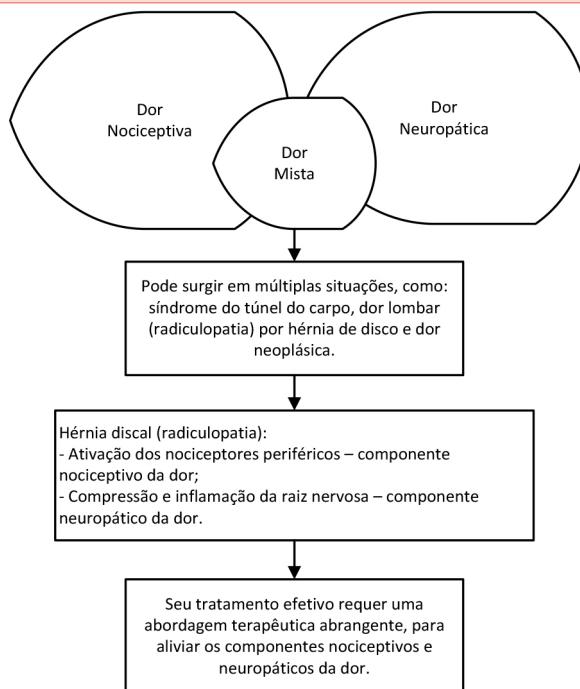


Figura 1 - Escalas de dor

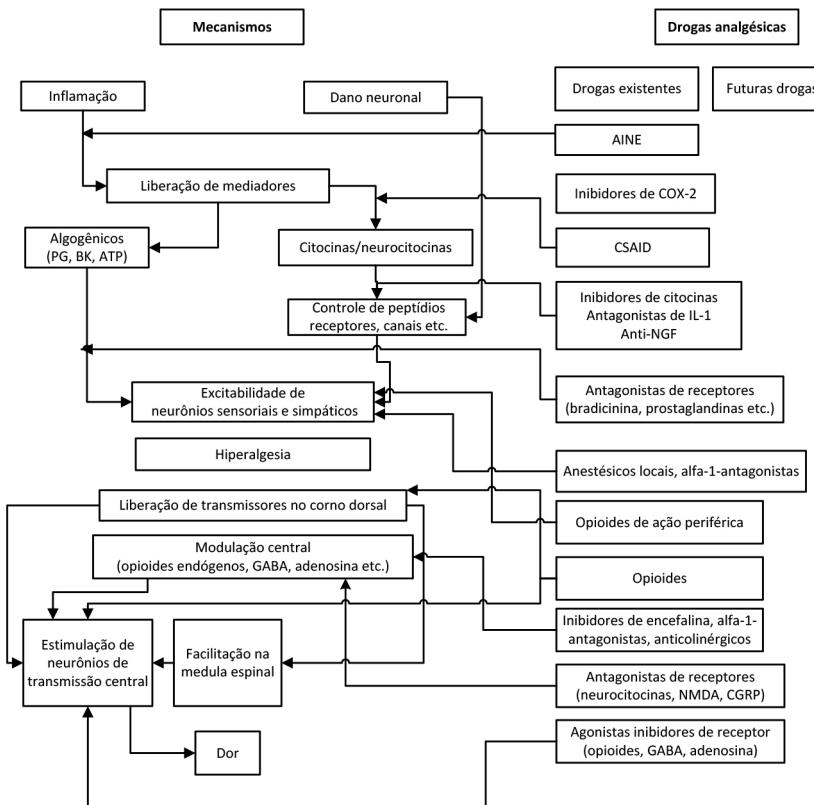


Características	Fibromialgia	Síndrome dolorosa miofascial
Dor	Simétrica e difusa	Assimétrica e focal "em pontadas"
Sexo	Predomínio em mulheres	Ambos
Idade	Preferencialmente, 40 a 60 anos	Qualquer idade
Localização	18 tender points	Pontos-gatilho
Irradiação	Espalhada/crônica	Em pontos específicos
Espasmos musculares	Em geral ausente	Presente com encurtamento
Amplitude de movimento	Sem restrição	Com restrição
Contração local à palpação	Ausente	Presente

Escala analgésica (dor nociceptiva e mista) – Organização Mundial da Saúde		
Degraus	Fármacos	
1	Analgésico e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*	
2	Analgésico e anti-inflamatórios + antiepilepticos + fármacos adjuvantes* + opioides fracos	
3	Analgésico e anti-inflamatórios + antiepilepticos + fármacos adjuvantes* + opioides fortes	

* Fármacos adjuvantes: destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

Mecanismos da dor e tratamento



PG: prostaglandinas
 BK: bradicininas
 ATP: trifosfato de adenosina
 AINE: Anti-Inflamatório Não Esteroide
 COX-2: ciclooxigenase-2
 CSAID: drogas anti-inflamatórias supressoras das citocinas
 IL-1: interleucina-1
 NGF: fator de crescimento do nervo
 GABA: ácido gama-aminobutírico
 NMDA: N-Metil D-Aspartato
 CGRP: peptídio geneticamente relacionado a calcitonina

Recomendações gerais para tratamento farmacológico da dor

- Não demorar a iniciar o tratamento;
- Tratar a dor com base nas necessidades (queixas) específicas dos pacientes;
- Em casos de ataque de dor, prescrever doses extras;
- Encarar problemas físicos, psicológicos e sociais;
- As prescrições devem obedecer a um horário, e não só aos episódios de dor;
- Usar, sempre que possível, medicação oral.

Tratamentos – dor aguda

Dor leve	<ul style="list-style-type: none"> - Dipirona 500mg a 1g VO; - Paracetamol 500 a 750mg VO; - Anti-inflamatórios orais: diclofenaco 50mg, naproxeno 250 a 550mg, piroxicam 20mg, nimesulida 100mg. Se necessário, dipirona 1g ou anti-inflamatório IV.
Dor moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Dipirona 1 até 2g IV, a critério médico; - Anti-inflamatórios intravenosos: cetoprofeno 100mg, tenoxicam 20 a 40mg e cеторолако 30mg; - Tramadol IV 100mg. Não havendo melhora em 20 a 30 minutos depois da administração, tramadol 100mg IV. Não havendo melhora em 20 a 30 minutos depois da administração, morfina 10mg + 9mL de água destilada, 2 a 3mL IV a cada 5 a 10 minutos, observando resposta clínica e efeitos colaterais, como sedação excessiva, depressão respiratória e hipotensão.
Dor intensa	<ul style="list-style-type: none"> - Dipirona 1 até 2g IV, a critério médico; - Anti-inflamatórios IV: cetoprofeno 100mg, tenoxicam 20 a 40mg; - Tramadol IV 100mg. Não havendo melhora em 20 a 30 minutos depois da administração, morfina 10mg + 9mL de água destilada, 2 a 3mL IV a cada 5 a 10 minutos, observando resposta clínica e efeitos colaterais, como sedação excessiva, depressão respiratória e hipotensão.

153

Cefaleias

1. Introdução

As cefaleias devem ser sempre classificadas, do ponto de vista etiológico, em primárias ou secundárias. Cefaleia primária é aquela em que a dor é o sintoma fundamental, sem o qual a doença não existiria, como no caso da enxaqueca. Cefaleia secundária é aquela em que a dor de cabeça é um sintoma de outra doença, como na cefaleia decorrente da ruptura de aneurisma cerebral. Essa diferenciação é importante porque as cefaleias secundárias podem ser manifestações de algumas doenças potencialmente graves e fatais, cujo reconhecimento imediato pode trazer benefício para o paciente. Diante da presença de sinais de alerta em um paciente com cefaleia, devemos sempre considerar a existência de uma cefaleia secundária, iniciando investigação com exame de imagem e outros exames subsidiários.

Classificação Internacional das Cefaleias (2013)

Cefaleias primárias

- Cefaleia tipo tensão;
- Enxaqueca (migrânea);
- Cefaleia em salvas;
- Outras cefaleias trigeminointerceptivas.

Cefaleias secundárias

- Cefaleia atribuída a trauma de crânio ou pescoço;
- Cefaleia atribuída a distúrbio vascular de crânio ou pescoço;
- Cefaleia atribuída a distúrbio intracraniano não vascular;
- Cefaleia atribuída a substâncias ou sua abstinência;
- Cefaleia atribuída a infecção;
- Cefaleia atribuída a distúrbio da homeostase;
- Cefaleia ou dor facial atribuída a distúrbio de crânio, pescoço, olhos, ouvido, nariz, seios da face, dentes, boca ou outra estrutura facial ou cervical;
- Cefaleia atribuída a distúrbio psiquiátrico.

Neuralgias	
- Neuropatias cranianas dolorosas e outras dores faciais;	
- Outras cefaleias; neuralgias cranianas, dor facial primária ou central.	
Sinais de alerta (red flags) que indicam investigação adicional	
- Cefaleia de padrão inédito após os 50 anos;	
- Início após os 50 anos;	
- Início súbito ou pior dor da vida;	
- Resistência ao tratamento convencional;	
- Doenças sistêmicas (neoplasia, HIV etc.);	
- Interrupção do sono;	
- Sintomas gerais (febre, perda de peso);	
- Exame neurológico alterado;	
- Piora ao decúbito.	

2. Diagnóstico

Critérios diagnósticos: enxaqueca sem aura	
Critério A	Pelo menos 5 crises que preenchem os critérios de B a D
Critério B	Crise que dura de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
Critério C	<ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 2 das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> · Localização unilateral; · Qualidade pulsátil; · Intensidade moderada ou forte (limitando ou impedindo atividades diárias); · Agravamento por subir degraus ou realizar atividade física de rotina.
Critério D	<ul style="list-style-type: none"> - Durante a cefaleia, no mínimo 1 dos seguintes sintomas: <ul style="list-style-type: none"> · Náuseas e/ou vômitos; · Fotofobia e fonofobia.
Critério E	<ul style="list-style-type: none"> - Não atribuível a outra patologia. No mínimo 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · História e/ou exames físico e/ou neurológico não sugestivos de cefaleias secundárias; · História e/ou exames físico e/ou neurológico sugestivos de tais distúrbios, mas afastados por investigação apropriada; · Tais distúrbios estão presentes, mas as crises de enxaqueca não ocorreram pela 1ª vez em clara relação temporal com o distúrbio.
Aura	<ul style="list-style-type: none"> - Síntoma ou sinal neurológico focal transitório e recorrente, em geral associado aos ataques de cefaleia, mas possivelmente independente deles; presente em cerca de 20% dos pacientes, sendo a forma mais comum a aura visual: figuras com espectro de fortificação e escotomas associados; - Fenômeno progressivo autolimitado (de 5 a 60 minutos na maior parte dos casos).

Critérios diagnósticos: cefaleia tensional	
Critério A	Pelo menos 10 crises de cefaleia que preencham o critério B. Número de dias $\leq 180/\text{ano} (<15/\text{mês})$
Critério B	Cefaleia de 30 minutos a 7 dias
Critério C	<ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 2 das seguintes características da dor: <ul style="list-style-type: none"> · Qualidade de aperto/pressão (não pulsátil); · Intensidade de leve a moderada (pode limitar, mas não impede atividades); · Localização bilateral; · Não agravada por subir degraus ou por atividade física semelhante de rotina.
Critério D	<ul style="list-style-type: none"> - Ambas as características seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · Ausência de náusea ou de vômitos (pode ocorrer anorexia); · Fotofobia e fonofobia estão ausentes ou apenas 1 deles presente.
Critério E	<ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · História e/ou exames físico e neurológico não sugestivos de cefaleias secundárias; · História e/ou exames físico e/ou neurológico sugestivos de tais distúrbios, mas que são afastados por investigação apropriada; · Tais distúrbios estão presentes, mas as crises de cefaleia tensional não ocorreram pela 1ª vez em clara relação temporal com eles.

Critérios diagnósticos: cefaleia em salvas	
Critério A	Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D
Critério B	Crises intensas de dor unilateral, orbitária, supraorbitária e/ou temporal, de 15 a 180 minutos se não tratadas

Critérios diagnósticos: cefaleia em salvas

Critério C	- Cefaleia associada a, pelo menos, 1 dos seguintes sinais no lado da dor: - Injeção conjuntival e lacrimejamento; - Congestão nasal e/ou rinorreia; - Edema palpebral ipsilateral; - Sudorese da frente e da face ipsilateral; - Miose e/ou ptose ipsilateral; - Sentimento de inquietude e agitação.
Critério D	Frequência das crises que varia de 1 dia a dias alternados, com até 8 crises por dia
Critério E	Sem atribuição a outra doença

Principais cefaleias secundárias

Hemorragia subaracnoide	Cefaleia súbita ou pior da vida. Tomografia de crânio normal em 10%. Se tomografia normal, colher líquido cerebrospinal (virá hemorrágico ou xantocrômico). Confirmada a hemorragia subaracnoide, deve-se realizar angiografia para investigação de aneurisma cerebral.
Arterite de células gigantes (arterite temporal)	Acomete indivíduos após os 50 anos. Os sintomas associados são claudicação mandibular, amaurose fugaz e polimialgia reumática. VHS geralmente acima de 50mm/h. A biópsia de artéria temporal mostra infiltrado vascular com células gigantes. O tratamento é feito com corticoide.
Cefaleia decorrente de hipertensão arterial sistêmica	Geralmente, a hipertensão é consequência da cefaleia ou é um sinal independente. A hipertensão arterial pode causar cefaleia quando a pressão arterial diastólica estiver acima de 120mmHg.
Cefaleia por hipotensão liquórica	Principal causa: pós-punção lombar (raquianestesia ou coleta de liquor). Cefaleia em peso que alivia quando o paciente se deita em decúbito horizontal. O tratamento consiste em repouso, hidratação, analgésicos, cafeína, aminofilina, cinta compressiva abdominal e <i>blood patch</i> .
Cefaleia crônica diária	Pode ter um padrão de dor tipo enxaqueca ou tensional. A principal causa é abuso de analgésicos (uso de analgésicos para cefaleia por mais de 15 dias em 1 mês, durante 2 meses seguidos). O tratamento consiste na suspensão dos analgésicos, uso de amitriptilina e psicoterapia.
Cefaleia por hipertensão intracraniana	Normalmente holocraniana, não pulsátil, de piora progressiva, piora ao decúbito, pode apresentar papiledema ao exame de fundo de olho. Deve ser realizado exame de imagem para descartar causa estrutural ou Trombose Venosa Central; não havendo contraindicações, deve-se realizar punção liquórica.

3. Tratamento

Principais tratamentos nas cefaleias primárias		
Tipos	Tratamentos agudos (pronto-socorro)	Profilaxias
Enxaqueca	- Triptano; - Anti-inflamatórios não hormonais; - Corticoide (dexametasona); - Neurolépticos (clorpromazina).	- Betabloqueadores; - Antidepressivos tricíclicos; - Valproato de sódio (contraindicado para mulheres em idade fértil); - Topiramato.
Tensional	Dipirona IV + anti-inflamatório não hormonal	Antidepressivos tricíclicos
Cefaleia crônica diária	Anti-inflamatório não hormonal intravenoso ou dexametasona	- Suspender analgesia comum; - Profilático; - Prednisona 40mg, diariamente, em dose decrescente, até melhora da dor.
Mal enxaquecoso	Clorpromazina + triptano intravenoso	A mesma usada para enxaqueca
Cefaleia em salvas	- O ₂ a 100% 7L/min, durante 15 minutos; - Triptano intravenoso; - Corticoide (prednisona).	Verapamil
Hemicrania paroxística	Indometacina	Indometacina
Neuralgia trigeminal	Fenitoína IV (10 a 15mg/kg)	Carbamazepina, oxcarbazepina ou gabapentina

Tratamento agudo da enxaqueca

Categoria	Tratamento
Analgésico	Paracetamol 1.000mg (crise não incapacitante)
Ergotamina	Diidroergotamina spray nasal 2mg
Anti-inflamatórios não hormonais	Aspirina® 500mg, diclofenaco 50 a 100mg, ibuprofeno 200 a 400mg e naproxeno 500 a 550mg

Tratamento agudo da enxaqueca	
Categoria	Tratamento
Opioide	Butorfanol spray nasal 1mg
Triptanos	Almotriptana* 12,5mg, eletriptana* 20, 40 e 80mg, frovatriptana* 2,5mg, naratriptana 2,5mg, rizatriptana 10mg, sumatriptana 25, 50 e 100mg (cp), 10mg spray nasal, 6mg SC, patch* 6,5mg, zolmitriptana 2,5mg e spray* nasal 2,5 a 5mg
Combinações	Sumatriptana 80mg + naproxeno 500mg, dipirona 350mg + ergotamina 1mg + cafeína 100mg, paracetamol 500mg + cafeína 65mg, dipirona 300mg + isometepteno 30mg + cafeína 30mg, paracetamol 450mg + diidroergotamina 1mg + cafeína 40mg

* Indisponível até o momento no Brasil.

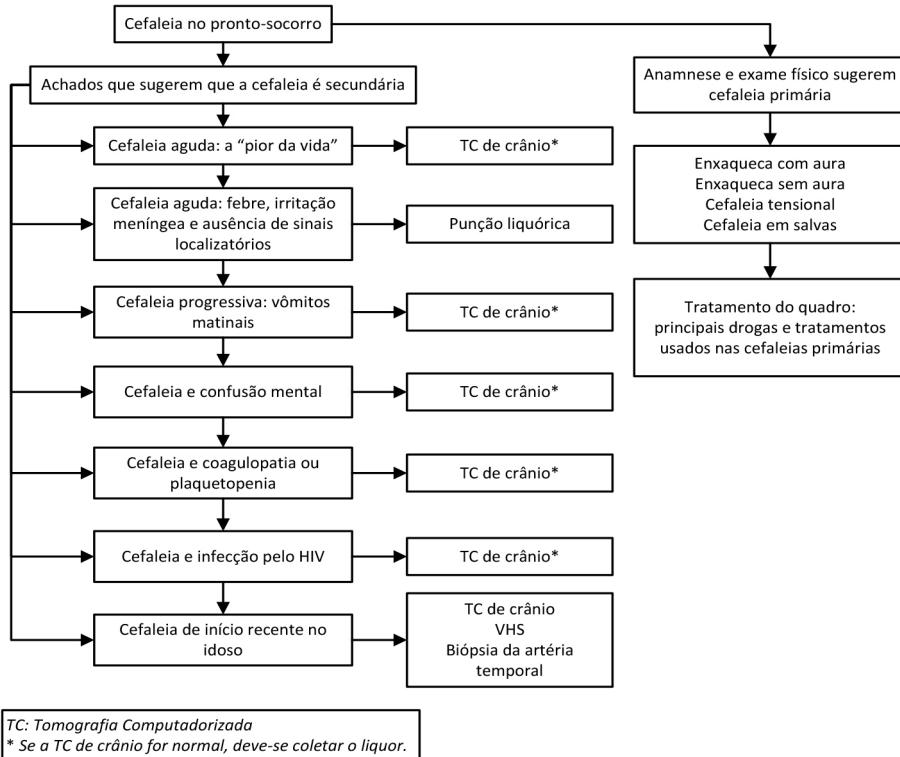


Figura 1 - Cefaleia no pronto-socorro

- Métodos mnemônicos – cefaleia/enxaqueca

Diagnóstico de cefaleias “SNOOP”	
Systemic signs or symptoms	Febre, perda de peso, câncer, vômitos persistentes ou progressivos, gravidez, meningismo, anticoagulabilidade ou HIV
Neurologic signs or symptoms	Hemiparesia, perda sensitiva, diplopia, disartria, alteração do estado mental, déficit neurológico focal, crise convulsiva ou papiledema
Onset	Início ≥40 anos e abruptamente
Other associated conditions	Dor de cabeça subsequente ao trauma, dor de cabeça que acorda o paciente durante a noite, piora com manobra de Valsalva
Progression of existing headache	Alterações do tipo, localização, frequência em cefaleia existente, “pior dor de cabeça da vida”, cefaleia “em trovão” (dor que atinge o pico de intensidade em segundos ou minutos)*

* Quando tais sinais ou sintomas estão presentes, neuroimagem (tomografia ou ressonância magnética) está indicada para investigar causas de cefaleia secundária.

Diagnóstico de enxaqueca “POUND”

P	Pulsátil ou latejante
O	Oh/duração de 1 dia ou 4 a 72 horas
U	Unilateral
N	Náusea ou vômito
D	Dor incapacitante (perturba as atividades da vida diária)

“SULTANS”

S	Severa	2 destes fatores
U L	UniLateral	
T	“Throbbing” – Latejante/pulsátil	
A	Atividade física piora a dor	1 destes fatores
N	Dor incapacitante (perturba as atividades da vida diária)	
S	Sensibilidade a luz/som	

“CHOCOLATE”

CH	“Cheese” – Queijo
OC	Orais Contraceptivos
OL	Álcool
A	Ansiedade
T	“Travel” – Turismo
E	Exercício físico

“BeTAMAPiCa+”

Be	Betabloqueador (propranolol)
T	Triptano
A	Amitriptilina
M	Metisergida
A	Anticonvulsivantes (valproato de sódio, GABA, topiramato)
Pi	Pizotifeno
Ca+	Bloqueadores dos canais de cálcio

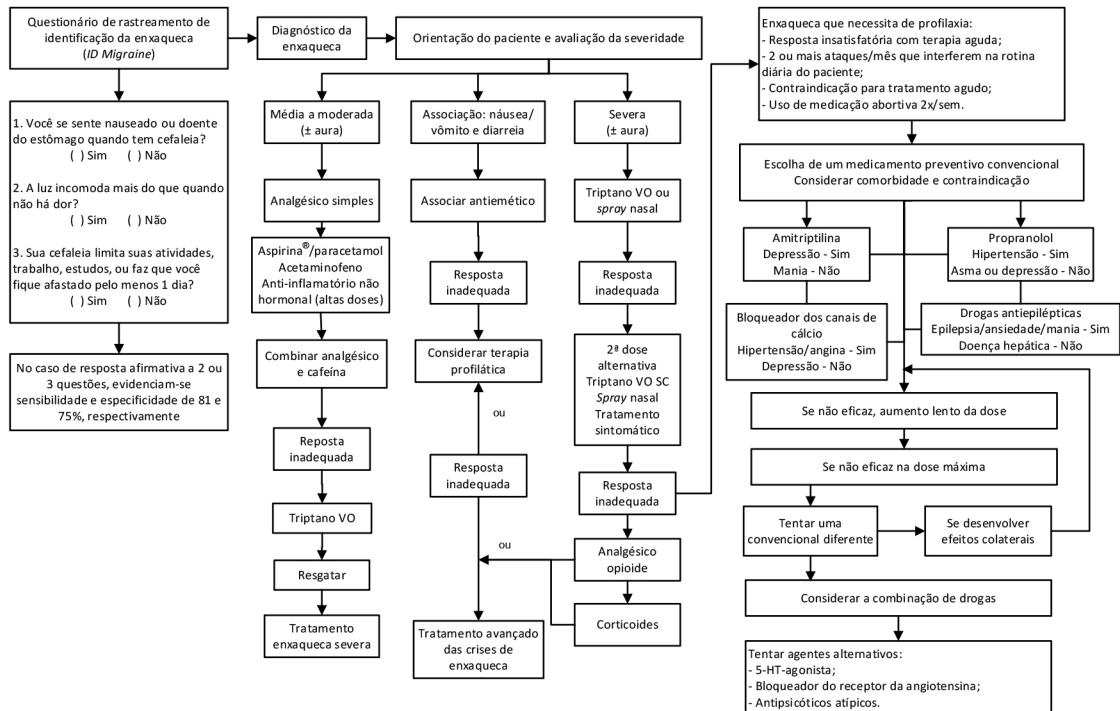


Figura 2 - Tratamento agudo ao abortivo e profilaxia da enxaqueca

154

Doenças cerebrovasculares

1. Introdução

Diagnóstico

- Déficit neurológico focal de início agudo com duração de mais de 24 horas ou até óbito, podendo ser de causa isquêmica ou hemorrágica;
- O diagnóstico somente pode ser confirmado através de exame de imagem, sendo o mais rápido e acessível a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio, que definirá se o evento é hemorrágico ou isquêmico; se for isquêmico, pode detectar alterações tão precoces quanto 2 horas após o evento;
- A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio é mais sensível, porém menos acessível, de maior custo e de maior dificuldade de execução; a principal indicação, na prática, para déficits agudos, é para suspeitas de lesões de tronco (difícil de visualizar à TC).

Escala pré-hospitalar para Acidente Vascular Cerebral (AVC) de Cincinnati

Sintomas/sinais	Como testar	Normal	Anormal
Queda facial	Pede-se para o paciente mostrar os dentes ou sorrir.	Ambos os lados da face se movem igualmente.	Um lado da face não se move tão bem quanto o outro.
Debilidade dos braços	Fecha os olhos e mantém os braços estendidos.	Ambos os braços se movem igualmente ou não se movem.	Um braço não se move ou cai, quando comparado ao outro.
Fala anormal	Pede-se para o paciente dizer "o rato roeu a roupa do rei de Roma".	Usa as palavras corretas, com pronúncia clara.	Usa palavras incorretas, pronuncia palavras ininteligíveis ou é incapaz de falar.

Triagem neurológica – início súbito de:

	Sim	Não
Alteração da fala		
Alteração da marcha		
Perda de força de um lado do corpo ou formigamento		
Dor de cabeça		
Alteração da visão		
Vertigem		

Observação: se o paciente e/ou o acompanhante responde(m) sim para quaisquer dos itens, preencha a escala de LAPSS.

Escala LAPSS – Los Angeles Prehospital Stroke Screen

	Sim	Não
Idade >45 anos		
Sem história de convulsão/epilepsia		
Sintomas neurológicos nas últimas 24 horas		
Deambulação antes do evento		
Glicemia entre 60 e 400mg/dL		
Exame – procurar assimetria	Normal	Direita
Facial (riso/careteamento)	()	() Queda
Fraqueza no braço	()	() Queda rápida () Queda lenta
Aperto de mão	()	() Fraco () Ausente

National Institutes of Health Stroke Scale

1a	Nível de consciência
1b	Perguntas
1c	Comandos
2	Melhor olhar conjugado
3	Campos visuais
4	Paralisia facial
5	Motor – braço

National Institutes of Health Stroke Scale

5a	Direito
5b	Esquerdo
6	Motor – perna
6a	Direito
6b	Esquerdo
7	Ataxia de membros
8	Sensibilidade
9	Melhor linguagem
10	Disartria
11	Negligência/intenção

A - Qual é o tipo de acidente vascular cerebral?

- Hemorragia:
 - Hematoma intraparenquimatoso;
 - Hemorragia subaracnóidea (HSA);
- Isquemia focal:
 - Ataque Isquêmico Transitório (AIT):
 - * Déficit neurológico focal súbito, de causa vascular, com reversão total dos sintomas em até 24 horas.
 - Déficit neurológico isquêmico reversível:
 - * Quando o déficit dura além de 24 horas, com retorno ao normal.
- Infarto cerebral em evolução:
 - * O chamado infarto em evolução nem sempre se dá pela "evolução" da trombose. De fato, não se sabe ao certo com que frequência a progressão da trombose é acompanhada pela progressão dos déficits neurológicos no paciente com AVC focal. Infartos lacunares frequentemente evoluem por um período de 36 horas, e a heparina não é efetiva no controle do AVC isquêmico lacunar em progressão.
- Infarto encefálico estabelecido.

B - Qual é a topografia do acidente vascular cerebral?

Distinguir entre:

- **Circulação anterior:** artérias cerebral anterior, cerebral média e coroídea anterior;
- **Circulação posterior (sistema vertebrobasilar):** artéria cerebral posterior e artérias cerebelares.
- **Infartos lacunares**

O infarto lacunar é um infarto de pequeno tamanho (chamado de lacuna), <1,5cm (os exames de imagem TC e RNM demonstram infarto <1,5cm, em uma localização cerebral típica, como cápsula interna, tálamo, centro semiovais, coroa radiada ou ponte), secundário a uma doença de pequenos vasos, como as que acometem as artérias cerebrais lenticuloestriadas, talamoperfurantes e talamogeniculares. Os pacientes apresentam quadro típico de síndrome lacunar, que na maioria das vezes é uma hemiparesia completa e proporcionada, sem outras manifestações neurológicas sensitivas, cerebelares, cognitivas ou de nervos cranianos.

Os outros exames complementares devem afastar cardiopatia produtora de êmbolos ou estenose arterial >50% nas artérias extracranianas ipsilaterais.

Critérios essenciais para diagnóstico de infarto lacunar

- Síndrome sensomotora (relação talamocapsular);
- Puramente sensitivo (tálamo contralateral);
- Puramente motor (braço posterior da cápsula interna);
- Síndrome de disartria: incoordenação da mão (braço anterior da cápsula interna e ponte);
- Hemiparesia atáxica: ponte contralateral, cápsula interna e substância branca cortical.

Fonte: Doenças cerebrovasculares: condutas. Gagliardi, RJ (1996)/Neurofepar – Carlos Caron.



2. Acidente vascular cerebral isquêmico

Relação entre déficit neurológico e região afetada	
Território carotídeo	
Artéria oftálmica	Alteração visual monocular
Artéria cerebral média	Déficit motor (predomínio braquifacial), déficit sensitivo, afasia (lesões à esquerda), negligência (lesões à direita)
Artéria cerebral anterior	Déficit motor (predomínio crural), déficit sensitivo, sinais de frontalização
Território vertebrobasilar	
Artéria vertebral	Náuseas, vômitos e tonturas, nervos cranianos baixos, alterações cerebelares
Artéria cerebral posterior	Alterações de campo visual, rebaixamento do nível de consciência, déficit sensitivo, alteração de funções nervosas superiores
Artéria basilar	Déficit motor (frequentemente bilateral), déficit sensitivo, rebaixamento do nível de consciência, alteração dos nervos cranianos

Trombólise química endovenosa		
Critérios de inclusão	Suspeita clínica de AVC Isquêmico (AVCI) com déficit mensurável, início dos sintomas <4,5 horas para trombólise intravenosa ou 6 horas para trombólise intra-arterial antes da trombólise (mesmo se não se sabe o momento do início do déficit, deve-se levar em conta o último momento em que o paciente estava bem); TC ou RNM sem evidência de hemorragia	
Critérios de exclusão	História	Infarto agudo do miocárdio, AVC ou trauma cruento <3 meses, punção arterial de local não compressível <7 dias, cirurgia grande <14 dias, sangramento dos tratos gastrintestinal ou geniturinário <21 dias, para tratamento entre 3 e 4,5 horas, crise convulsiva na instalação do déficit, glicemias capilares <50
	Clínicos	Melhora espontânea dos sintomas, sintomas mínimos, déficit pós-convulsão, HSA, Pressão Arterial (PA) sistólica ≥185mmHg, diastólica ≥110mmHg, sangramento ativo ou trauma, déficits mínimos ou muito severos
	Laboratório	Plaquetas <100.000, glicemias <50, usuário de anticoagulante oral com INR <1,5, para tratamento entre 3 e 4,5 horas, exclusão se uso de anticoagulante independente do INR
	TC	Evidência de hemorragia, envolvimento de mais de 33% de um hemisfério cerebral

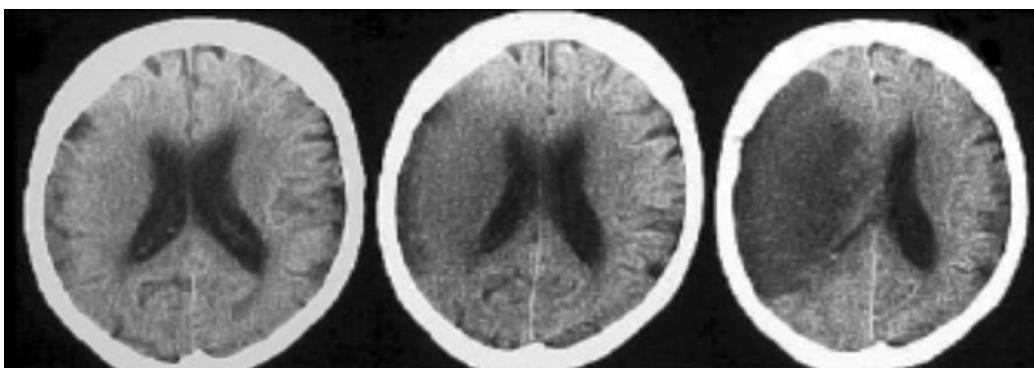


Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste de acidente vascular cerebral isquêmico no 1º, no 2º e no 5º dia de evolução

Trombólise intra-arterial e trombectomia mecânica

A injeção intra-arterial de rt-PA ou a trombectomia mecânica com dispositivo *stent retriever* são indicados para lesões confirmadas ou suspeitas de territórios proximais, que possuem baixa taxa de recanalização com trombólise química intravenosa. A taxa de recanalização para oclusões proximais do tronco da artéria cerebral média e artéria basilar superiores com trombólise intra-arterial é de até 70% versus 34% com tratamento intravenoso.

Indicações	- Janela estendida (4,5 a 6 horas); - Evidência de oclusão da artéria cerebral média ou ramos principais mesmo dentro de 3 horas; - Oclusão do sistema vertebrobasilar (mais eficaz do que a trombólise intravenosa).
-------------------	---

Trombólise intra-arterial e trombectomia mecânica	
Vantagens	- Diagnóstico seguro: identificação da oclusão pela angiografia;
	- Concentração alta da dose no trombo: maior eficácia de recanalização;
	- Dose menor (infusão seletiva): menor risco de sangramento;
	- Possibilidade de manipulação mecânica do trombo.
Desvantagens	- Dificuldade na realização devido à complexidade do processo;
	- Custo e risco de um procedimento invasivo;
	- Disponibilidade de neurorradiologista intervencionista 24 horas.

Condutas	
Trombólise	Dose de rt-PA: 0,9mg/kg (máximo de 90mg), 10% da dose em <i>bolus</i> e o restante em 1 hora. Ácido acetilsalicílico ou heparina devem ser evitados nas primeiras 24 horas após a administração.
Antiplaquetários	A administração de ácido acetilsalicílico (160 a 325mg/d) nas primeiras 48 horas pós-evento reduz a chance de AVC recorrente em 2 semanas e melhora o resultado funcional em 6 meses. Associação de AAS® e clopidogrel durante 3 meses após AIT ou <i>stroke minor</i> (AVCI com NIHSS <5).
Anticoagulação	Em casos de acidente vascular cardioembólico, deve-se iniciar a anticoagulação a partir do 3º dia nos infartos pequenos e a partir do 7º dia nos infartos maiores. Nos casos de transformação hemorrágica, usualmente se inicia a anticoagulação após 30 dias.
Manejo da PA	- Reduzir PA se: PA sistólica >220mmHg ou PA diastólica >120mmHg em 2 leituras; PA média acima de 130mmHg; trombólise com rt-PA; sinais de lesão de órgão-alvo (dissecção de aorta, insuficiência renal aguda; edema pulmonar);
	- A PA deve ser reduzida de 10 a 15% do valor, inicialmente;
	- Drogas de escolha: nitroprussiato de sódio.
Medidas gerais	Compreendem controle glicêmico, oxigênio, profilaxia de tromboembolismo venoso, profilaxia para úlcera por pressão, fisioterapia.

3. Demais eventos vasculares do sistema nervoso central

AIT	- Definição: episódio breve de disfunção neurológica provocada por isquemia cerebral focal ou retiniana, com sintomas clínicos de menos de 1 hora e sem evidência de infarto;
	- 10% dos AITs desenvolverão um AVCI nos primeiros 90 dias após o evento, metade nos primeiros 2 dias;
	- A média de duração dos sintomas é de 8 minutos para os AITs no território vertebrobasilar e de 14 minutos para o AVC carotídeo. Mais de 80% dos casos regredem em menos de 1 hora.
AVC hemorrágico	- Sintomas incluem cefaleia intensa, náuseas, vômitos, intenso rebaixamento do nível de consciência e crises epilépticas. Além disso, em geral, os níveis de PA verificados na fase aguda do AVC hemorrágico são superiores àqueles do AVCI;
	- A hipertensão arterial crônica não controlada predispõe à formação dos chamados microaneurismas de Charcot-Bouchard, localizados preferencialmente nas pequenas arteríolas perfurantes do putâmen e do tálamo e, menos comumente, no tronco, no córtex cerebral e no cerebelo. Um pico hipertensivo predispõe agudamente à ruptura desses microaneurismas, gerando hematomas nessas regiões;
	- Hipertensão intracraniana: definida como uma pressão >20mmHg por mais de 5 minutos. O objetivo é mantê-la abaixo de 20mmHg e a pressão de perfusão cerebral acima de 70mmHg. Os níveis pressóricos devem ser mantidos abaixo de 180x105mmHg. Usar nitroprussiato de sódio;
	- A administração de drogas antiepilepticas está restrita aos pacientes que tenham apresentado crises epilépticas; na hemorragia intraparenquimatosa, sua administração profilática deve ser realizada em indivíduos com hematomas próximos ao córtex cerebral e naqueles com inundação ventricular ou com sangramento subaracnóideo. Caso o paciente não apresente crises, pode-se suspender a droga antiepileptica entre 1 e 3 meses após o AVC.
HSA	- O quadro clínico típico envolve a instalação súbita de cefaleia de forte intensidade, frequentemente descrita como "a pior dor da vida", acompanhada ou não de náuseas, vômitos, alterações transitórias ou permanentes da consciência, paralisia de nervos cranianos (em especial do III nervo), rigidez de nuca e crises epilépticas;
	- A causa mais comum de HSA espontânea (excluído trauma de crânio) é a ruptura de um aneurisma intracraniano, responsável por 80 a 85% dos casos; a mortalidade é de 30%, e, dos sobreviventes, apenas 50% permanecem com pouca ou nenhuma sequelas;

HSA	<ul style="list-style-type: none"> - Após um 1º sangramento aneurismático, a chance de ressangramento aumenta, girando em torno de 4% no 1º dia e atingindo de 20 a 30% no 1º mês. Após esse período, o risco se estabiliza em torno de 3% ao ano. Além do ressangramento, são possíveis hidrocefalia, vasoespasmo, convulsões e edema cerebral; a mortalidade após episódio de ressangramento é de 78%; - O diagnóstico de eleição é a TC sem contraste e, para o diagnóstico etiológico, é a angiografia cerebral digital; - A conduta consiste em anticonvulsivantes, hiper-hidratação com salina isotônica, nimodipino para vasoespasmo, e, para pacientes em boas condições clínicas e neurológicas, o tratamento cirúrgico com clipagem do aneurisma ainda é o mais adequado.
-----	--

A - Escala de Hunt-Hess

Utilizada para classificação das HSAs em consequência ao sangramento de aneurisma.

I	Assintomático ou cefaleia leve e rigidez de nuca
II	Sinais meníngeos, cefaleia de moderada a grave, sem déficit neurológico
III	Confusão mental, letargia e/ou sinais focais leves
IV	Estupor e/ou hemiparesia
V	Coma e/ou descerebração

B - Escala de Fisher

Utilizada para classificação da intensidade das HSAs na tomografia.

I	Sem sangramento visível na TC
II	Sangramento difuso no espaço subaracnóideo (ESA) <1mm
III	Sangramento difuso ESA >1mm ou presença de coágulos no ESA
IV	Sangramento intraventricular ou intraparenquimatoso

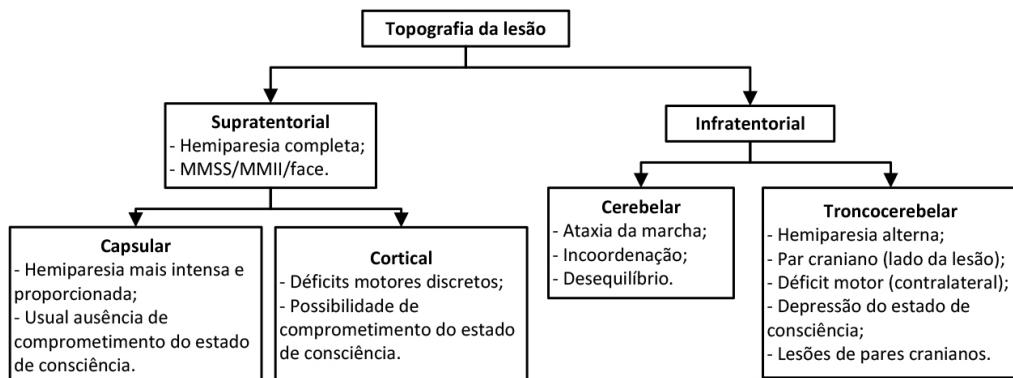


Figura 2 - Região lesionada e principais sintomas

155

Coma e alteração do estado de consciência

1. Introdução

A consciência é caracterizada pelo nível e pelo conteúdo. O conteúdo da consciência é a soma de todas as funções intelectuais do indivíduo (memória, linguagem, funções executivas, atenção etc.) e do seu comportamento. O nível de consciência é quantitativo e se refere ao grau de alerta comportamental do paciente, podendo variar de

agitação, alerta, sonolência (desperta ao chamado), torpor (desperta ao estímulo doloroso) e coma (permanece de olhos fechados e não desperta a qualquer estímulo).

As estruturas que participam da manutenção do nível de consciência são componentes do tronco encefálico, o tálamo e as redes de ativação talamicocorticais, além de grande parte do córtex cerebral. No tronco, na transição entre o mesencéfalo e a ponte, está a Formação Reticular Ativadora Ascendente (FRAA). Lesões abaixo da FRAA não causam coma.

As causas de coma são divididas em lesões supratentoriais, infratentoriais e difusas. Os compartimentos supra e infratentoriais são divididos virtualmente pela linha que passa pela tenda do cerebelo e separa o cérebro (hemisférios cerebrais e tálamos) do tronco cerebral e cerebelo. As principais causas de coma são as difusas, geralmente metabólicas, em 65% dos casos. As causas supratentoriais podem ser multifocais ou lesões extensas no córtex cerebral e correspondem a 20% das causas de coma. Pequenas lesões infratentoriais na FRAA causam coma em 15% dos pacientes.

2. Avaliação clínica do paciente em coma

Condições que podem causar coma	
Causas de lesões hemisféricas difusas	- Metabólicas (hipoglicemia, distúrbio eletrolítico, uremia, encefalopatia hepática, hipotireoidismo);
	- Hipóxia;
	- Hipercapnia;
	- Trauma (contusão, hematomas);
	- Drogas (sedativos, opióides, álcool);
	- Infecção (meningite, encefalite);
	- Hemorragia subaracnóidea.
Causas de lesões que afetam a FRAA	Isquemia, hemorragia, compressão extrínseca e mielinólise pontina

Avaliação do paciente comatoso (verificar)
- Forma de instalação;
- Tempo de duração;
- Sintomas "metabólicos" prévios;
- Presença de sinais focais;
- Medicamentos de uso do paciente e dos familiares;
- Presença de substâncias químicas (no trabalho ou em casa);
- Doenças, sinais ou sintomas preexistentes (emagrecimento, antecedentes psiquiátricos).

Objetivos na Emergência
Processos neurológicos primários
- Evidência de aumento da pressão intracraniana;
- Sinais focais, especialmente os relacionados a estruturas do tronco cerebral.
Processos secundários
- Sinais de infecção, processos tóxico-infecciosos;
- Relativa falta de sinais focais.

Respiração
- Anormalidades da respiração podem ajudar a localizar, mas quase sempre em contexto com outros sinais;
- Hiperventilação neurogênica central (mesencéfalo e hipotálamo);
- Cheyne-Stokes (telencefálica);
- Atáxica, aprêustica e em salvias (ponte baixa);
- Perda da respiração automática (bulbo).

Exame dos nervos cranianos	
Avaliação sistemática das funções do tronco cerebral e das vias reflexas	
Nervos Cranianos (NCs)	<ul style="list-style-type: none"> - Reflexo fotomotor (NC 2-3); - Reflexo oculocefálico/provas calóricas (NC 3-4-6-8); - Reflexo corneano (NC 5-7); - Reflexo do vômito (NC 9-10).



Pupilas (resposta pupilar à luz)

- Via aferente: nervo óptico;
- Via eferente: via parassimpática do nervo oculomotor:
 - Integridade do mesencéfalo – teto;
 - Hérnia do úncus – disfunção do III par;
 - Integridade do II par;
 - Resistência pupilar a agressão.

- Cuidado com o efeito das drogas:
 - Sistêmicos e local.

- Atenção:
 - Ao tamanho pupilar, antes e depois da estimulação luminosa;
 - Especificar lado (direito/esquerdo).

Pupilas (valor localizatório)

- Ponte: pupilas puntiformes;
- Disfunção simpática juntamente com irritação parassimpática;
- Mesencéfalo: pupilas grandes e fixas que não respondem à luz;
- Horner (miose, enoftalmia, semiptose palpebral): disfunção do simpático cervical;
- Dilatação unilateral: disfunção parassimpática usualmente por lesão do III par.

Padrões de resposta pupilar

Achados	Interpretações
Discreta sensibilidade à luz	Distúrbios metabólicos
Dilatação pupilar unilateral, reflexo fotomotor ausente	Compressão do III par (herniação transtentorial)
Pupilas mediofixas	Lesão mesencefálica (infarto ou hemorragias)
Pupilas puntiformes	Hemorragia pontina ou opíaceos

Reflexo corneano (corneopalpebral)

- Via aferente: nervo trigâmeo;
- Via eferente: nervo facial;
- Resposta positiva bilateral: fechamento das pálpebras e desvio dos olhos para cima (sinal de Bell) indicam função normal das vias tegumentares do tronco cerebral desde o mesencéfalo (núcleo do III par) até a ponte inferior (núcleo do VII par);
- Teste do mesencéfalo dorsal (Bell) e integridade da ponte (fechamento dos olhos);
- Com lesão parenquimatosa do tronco cerebral acima da porção medial da ponte (núcleo do trigâmeo), o fenômeno de Bell desaparece, porém a mandíbula pode desviar para o lado oposto (reflexo corneopterigóideo ou corneomandibular);
- Fenômeno de Bell está presente, porém não existe oclusão palpebral, e os nervos faciais ou seus núcleos estão lesados.

Motricidade ocular extrínseca

- Mesmo reflexo obtido diferentemente;
- Via aferente: VIII nervo;
- Via eferente: III/IV/VI via fascículo longitudinal medial e formação reticular protuberancial paramediana;
- Oculocefálico pode também envolver aferentes proprioceptivos do pescoço.

Reflexo oculovestibular (estimulação calórica)

- Certificação da integridade da membrana timpânica;
- Elevação da cabeça 30° acima da horizontal para que o canal semicircular lateral fique na vertical e a estimulação possa ter uma resposta máxima;
- Instilação de 120mL de água fria (30°C) ou de pequenas quantidades de água gelada (<1mL):
 - Paciente normal: nistagmo com componente lento para o lado do ouvido irrigado;
 - Coma: desvio tônico em direção ao ouvido irrigado.

Reflexo oculocefálico

Reflexo proprioceptivo de torção da cabeça

- Fenômeno ocular da "cabeça de boneca":
 - Rotação brusca da cabeça com os olhos abertos.
- Desvio conjugado dos olhos para o lado oposto ao do movimento (se a cabeça é rodada para a direita, os olhos desviam para a esquerda):
 - Pescoço é fletido e estendido bruscamente.
- Desvio dos olhos para cima e para baixo quando o pescoço é fletido. As pálpebras podem abrir-se quando o pescoço é fletido (fenômeno palpebral da boneca).

Escala de Coma de Glasgow (ECG)		
Parâmetros	Respostas observadas	Escores
Abertura ocular	Abertura espontânea	4
	Estímulos verbais	3
	Estímulos dolorosos	2
	Ausente	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons inteligíveis	2
	Ausente	1
Melhor resposta motora	Obediência a comandos verbais	6
	Localização de estímulos	5
	Retirada inespecífica	4
	Padrão flexor (decorticção)	3
	Padrão extensor (descerebração)	2
	Ausente	1

Escala de Ramsay (nível de consciência)

Paciente acordado e agitado, ansioso ou inquieto	1
Paciente acordado e colaborativo	2
Paciente dormindo, despertável com estímulo verbal, responsável a comandos	3
Paciente dormindo, despertável com estímulo verbal vigoroso, ou leve toque na glabella	4
Paciente dormindo, despertável com estímulo álgico leve (compressão glabellar)	5
Paciente dormindo, sem resposta à compressão glabellar	6

3. Diagnóstico topográfico

	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte	Bulbo
Respiração	Cheyne-Stokes	- Taquipneia; - Hiperventilação neurogênica central.	Apnéustica	Atáxica
Pupilas	Médias pouco reativas	Midriase arreativa	Puntiformes	Midriase paralítica bilateral
Reflexo oculocefálico	Descerebração	Flacidez	-	-
Reflexo corneano	+	+	-	-
Resposta a dor	Decorticação	Descerebração	-	-

Conduta

- ABCD primário e secundário;
- Glicemias capilar;
- Presença de intoxicação por opioide ou benzodiazepínico: naloxona ou flumazenil;
- Suspeita de trauma cranioencefálico ou politrauma: manter colar cervical;
- Causa metabólica desconhecida: tomografia computadorizada ou ressonância magnética;
- Descartada a causa estrutural ou baixa glicemia: triagens metabólica, tóxica e infecciosa.

4. Morte cerebral

É definida como a completa cessação de todas as funções cerebrais e do tronco cerebral, incluindo *drive respiratório*. Os pacientes precisam ter demonstrado ausência de função cortical ou de reflexos do tronco, porém podem estar presentes reflexos medulares. *Drive respiratório* e posturas motoras são sinais de atividade do tronco e são incompatíveis com o diagnóstico de morte cerebral. Os critérios legais para a morte cerebral e os exames necessários para a sua confirmação variam entre os países. Pacientes com diagnóstico de morte cerebral estão legalmente mortos.

Critérios para o diagnóstico de morte encefálica

- Diagnóstico de doença ou situação que precipitou a condição clínica;
- Afastamento de situações que simulem morte encefálica;
- 2 exames neurológicos, com intervalo de 12 horas, realizados por médicos diferentes, sendo de preferência ao menos 1 neurologista, constando:
 - Pupilas médias ou midriáticas;
 - Manobras oculocefálica e oculovestibular negativas;
 - Ausência de resposta motora ao estímulo doloroso;
 - Reflexos axiais da face, corneano, mandibular e faringeo ausentes;
 - Apneia oxigenada para atingir o estímulo respiratório máximo sem ocorrerem movimentos respiratórios espontâneos.

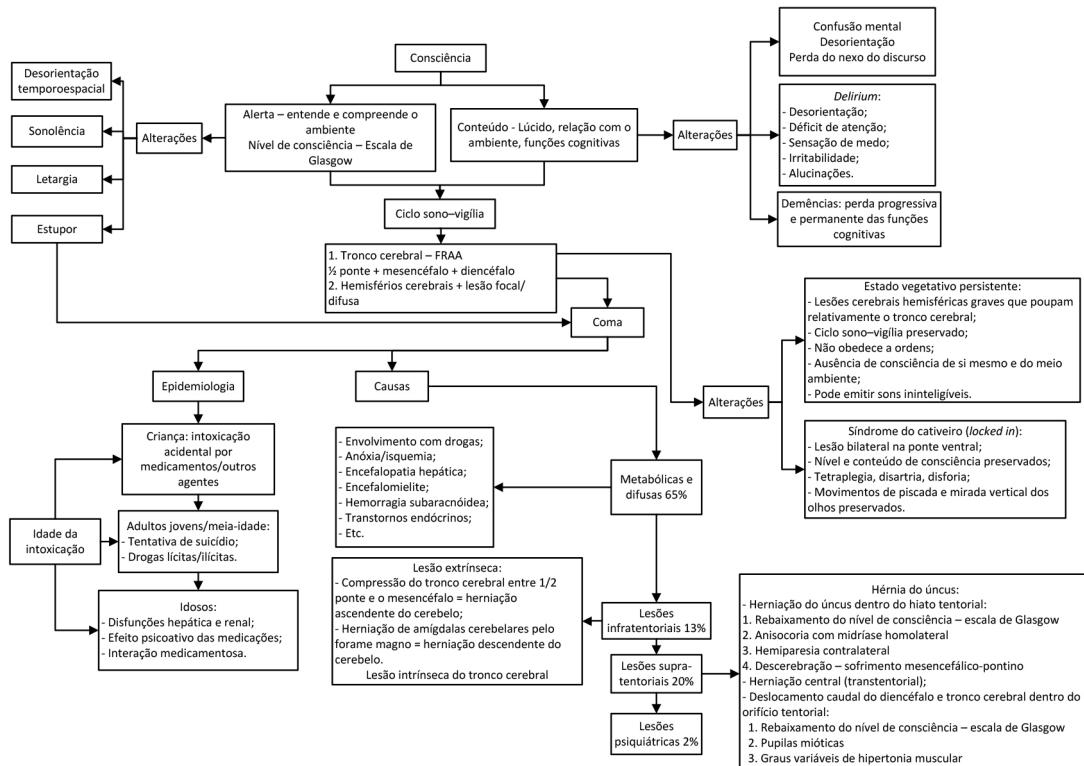


Figura 1 - Coma e outros estados de consciência

156

Epilepsia

1. Introdução

Crise epiléptica é a manifestação clínica de uma descarga excessiva de neurônios do córtex cerebral. Uma crise que atinja a área motora se manifesta através de movimentos, já uma crise que afete a região occipital pode se manifestar com fenômenos visuais. Uma crise epiléptica é dita convulsiva quando apresenta manifestações motoras. Durante a crise, o aumento da atividade elétrica cerebral pode ser detectado através da realização de um eletroencefalograma (EEG). Existem crises convulsivas que não se associam a alterações no EEG, como as crises não epilépticas psicogênicas. Cerca de 5 a 10% da população apresentarão uma crise epiléptica durante a vida, mas esse

evento não mais se repetirá na maioria. Aproximadamente, 1% da população mundial apresentará crises epilépticas recorrentes de forma espontânea, caracterizando o diagnóstico de epilepsia. Assim, a epilepsia é uma doença com crises epilépticas recorrentes, espontâneas, na ausência de condições tóxico-metabólicas ou febris.

Crises epilépticas que se originam em um dos hemisférios cerebrais são chamadas de crises focais (ou parciais). Essas crises podem ser do tipo simples, dependendo do local onde se originam (motoras – lobo frontal; olfativas, psíquicas – lobo temporal; visuais – lobo occipital; sensitivas – lobo parietal) ou complexas. As crises focais complexas costumam se originar no lobo temporal, o mais epileptogênico de todos, e se manifestam com prejuízo da consciência, parada comportamental, automatismos orais e manuais, além de distonia unilateral.

Há outro grupo de crises que acometem ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente e nem sempre causam prejuízo da consciência: são as crises generalizadas. Os principais tipos são as crises de ausência da infância, crises tônico-clônicas generalizadas e as crises mioclônicas (estas, por ter curtíssima duração, não comprometem a consciência).

Muitos portadores de epilepsia podem ter crises parciais simples que evoluem para complexas e/ou generalizadas. Estes devem ser tratados baseando-se na ocorrência de crises parciais. Drogas usadas para crises generalizadas são menos eficazes nesses casos.

A epilepsia pode ser classificada quanto à etiologia em genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa ou de origem desconhecida. Até pouco tempo, a classificação era em idiopática, sintomática e criptogênica. Desde 2013, utiliza-se a nova classificação.

2. Crises convulsivas

Condições	Causas	Exemplos
Edema cerebral	Encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia	
Isquemia cerebral	Infartos embólicos, vasculite	
Trauma cranioencefálico	Lesões penetrantes, fratura de crânio	
Infecções do Sistema Nervoso Central (SNC)	Meningoencefalite, abscesso, neurocisticercose, neurotoxoplasmose	
Lesões expansivas	Tumores, hemorragia intracraniana	
Hiperpirexia	Febre (em infantes), hipertermia maligna	
Distúrbios metabólicos	Hipoglicemia, hiponatremia, alcalose	
Síndrome de abstinência	Benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool	

Paroxismos mais comumente confundidos com crises	
Ataque isquêmico transitório	Episódios com sintomas negativos e instalação abrupta
Síncope	- Até 20% dos casos suspeitos de epilepsia; - Perda rápida de consciência; se prolongada, pode apresentar atividade como crise por hipofluxo cerebral; os pacientes podem apresentar postura tônica e liberação esfíncteriana.
Ataques de pânico	Geralmente, com síncope associada
Crise convulsiva	Muito comum – até 30% dos casos suspeitos de epilepsia
Enxaqueca	Evolução lenta dos sintomas, com crises associadas à dor
Narcolepsia	Alucinações, cataplexia, paralisia do sono, ataques do sono
Hipoglicemia	Taquicardia, hiperventilação, sudorese
“Tiques” ou distúrbios do movimento	Movimentos involuntários, estereotipados

3. Convulsões/epilepsia

Quadro clínico	As convulsões podem ser precedidas de uma aura de manifestações sensoriais ou psíquicas (por exemplo: odores estranhos, parestesias etc.). A maioria das convulsões cessa espontaneamente após 1 ou 2 minutos. Um estado pós-ictal caracterizado por sono profundo, dor de cabeça, confusão mental e dores musculares pode seguir-se a uma convulsão generalizada, podendo durar de minutos a horas. Algumas vezes, o estado pós-ictal pode incluir a paralisia de Todd, que é um déficit neurológico transitório, mais comumente com hemiparesia, de minutos a horas.
----------------	--

Crises parciais	<ul style="list-style-type: none"> - Simples: sintomas motores, sensoriais e psíquicos sem perda de consciência, refletindo a área cerebral acometida. Pode haver generalização secundária; - Complexa: a aura comumente precede a crise. Durante esta, os pacientes podem ficar com olhar fixo, realizar automatismos (abotoar camisa, estalar os lábios etc.) e emitir sons ininteligíveis ou discurso desconexo sem entender o que lhes é dito. Há perda parcial da consciência.
Crises generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> - Há perda de consciência, e a função motora é anormal desde o início; - Espasmos infantis, crise de ausência, crises atônicas, crises mioclônicas, epilepsia mioclônica juvenil, convulsões febris, crises tônico-clônicas generalizadas.
Crise generalizada tipo ausência	Caracteriza-se por crises de desligamento. Em sua forma típica, há perda de consciência de início e término abruptos, episódios de olhar vago e de curta duração (5 a 25 segundos). A crise pode ser acompanhada de automatismos motores orais, palpebrais ou vegetativos, sem fenômenos pós-ictais. Ocorre várias vezes ao dia, é benigna e não está relacionada com atraso neuropsicomotor ou com lesão estrutural cerebral. O padrão típico do EEG é de ponta-onda síncronas e simétricas, com frequência de 3Hz/s.
Epilepsia rolândica	Trata-se de epilepsia comum na infância, geralmente iniciada por volta dos 5 aos 12 anos, com crises parciais simples durante o dia e, eventualmente, crises tônico-clônicas generalizadas à noite. Tem bom prognóstico, com desaparecimento das crises na idade adulta.
Epilepsia do lobo temporal	Durante as crises, o paciente aparenta estar confuso, fala sem coerência, e há sialorreia, movimentos mastigatórios e outros automatismos. É a síndrome epiléptica mais comum do adulto (40% dos casos). São bem característicos os sintomas de dispépsia súbita, cheiros fortes e automatismos, sintomas associados à disfunção do lobo temporal. À ressonância nuclear magnética, encontram-se esclerose (hipersinal) e atrofia hipocampal – esclerose mesial temporal.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsias de início generalizado: fenitoína, carbamazepina e valproato de sódio; - Epilepsias de início parcial ou focal, com ou sem generalização: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina ou oxcarbazepina; - Crises de ausência puras: etossuximida.

4. Estado de mal epiléptico

Definição	Emergência de alta morbidade e mortalidade (20%), em que a crise dura pelo menos 5 minutos, ou mais crises de menor duração, sem recuperação da consciência
Causas	Lesões agudas do SNC, suspensão de drogas anticonvulsivantes, alterações metabólicas, processos expansivos, abstinência alcoólica, intoxicações
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Proteger via aérea, monitorização, tiamina + glicose intravenosa; - Benzodiazepínicos: diazepam (0,1 a 0,3mg/kg), 5mg IV, em 1 ou 2 minutos, podendo repetir 5 a 10 minutos se recorrer, com máximo de 30mg; - Alternativamente, lorazepam IV ou midazolam IM; - Fenitoína: 20mg/kg, infusão: 50mg/min; sobre dose 5 a 10mg/kg; outra opção é o valproato 20mg/kg IV; - Fenobarbital: 20mg/kg, infusão: 100mg/min; - Sedação contínua: midazolam, propofol, tiopental e pentobarbital.

5. Principais causas de epilepsia

Idades	Etiologias
Neonatos a 3 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão pré ou perinatal; - Distúrbios metabólicos; - Malformação congênita; - Infecção no SNC; - Trauma pós-natal.
3 a 20 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Predisposição genética (idiopática); - Infecção; - Trauma; - Malformação congênita; - Erros do metabolismo.
20 a 60 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor cerebral; - Infecção (neurocisticercose); - Trauma; - Acidente vascular cerebral.

Idades	Etiologias
Acima de 60 anos	- Acidente vascular cerebral; - Tumor cerebral (metástases); - Trauma; - Distúrbios metabólicos: hipo/hiperglicemia, hipo/hipernatremia, hipo/hipercalcemia, hipo/hipermagnesemia e uremia; - Encefalopatia hepática; - Anóxia; - Infecções.
Gestantes	Eclâmpsia

6. Drogas antiepilepticas de 1ª linha

Epilepsias de início parcial ou focal, com ou sem generalização secundária

- Carbamazepina ou oxcarbazepina;
- Fenitoína;
- Valproato de sódio;
- Fenobarbital.

Epilepsias de início generalizado

- Valproato de sódio;
- Etossuximida (apenas eficaz em crises de ausências);
- Fenitoína;
- Fenobarbital.

7. Medicamento de escolha conforme o tipo de crise convulsiva

Medicamentos	Tipos de crise	Efeitos colaterais possíveis
Carbamazepina	Parcial	Neutropenia, hiponatremia, sonolência, hepatopatia, ataxia
Etossuximida	Pequeno mal (ausência)	Baixas contagens de leucócitos e eritrócitos
Gabapentina	Parcial	Sedação
Lamotrigina	Generalizada, parcial	Stevens-Johnson, cefaleia, insônia
Fenobarbital	Generalizada, parcial	Sedação, prejuízo cognitivo
Fenitoína	Generalizada, parcial	Hiperplasia gengival, anemia megaloblástica
Topiramato	Generalizada, parcial	Litíase urinária, perda de peso, afasia, prejuízo de raciocínio, parestesias
Valproato de sódio	Espasmos infantis, pequeno mal, generalizada	Aumento de peso, perda de cabelo

8. Epilepsia na gravidez

- Mesmo que mais de 90% das gestações de mães epilépticas resultem em recém-nascidos normais e que a epilepsia sozinha não seja teratogênica, é importante ter em mente que isso torna a gravidez de alto risco;
- No acompanhamento periódico (pré-natal), devemos introduzir ácido fólico 5mg/d pelo menos 3 meses antes da concepção até 10 a 12 semanas após o parto;
- A vitamina K poderá ser administrada via oral à dose de 10 a 20mg/d no último mês de gestação, e os neonatos deverão receber 1mg intramuscular no nascimento. Isso se deve à maior frequência de doenças hemorrágicas do recém-nascido cujas mães fizeram uso de droga antiepileptica. Tem sido sugerido que essas drogas atravessam a barreira placentária e induzem as enzimas microsomais do fígado fetal a promover a degradação dessas vitaminas;
- O risco de malformação fetal é maior entre mulheres com epilepsia em tratamento com drogas antiepilepticas quando comparadas com a população geral (3% com carbamazepina ou lamotrigina, 7% com valproato de sódio e 15% com 2 ou mais drogas);
- Recomenda-se a monoterapia ao tratamento de gestantes com epilepsia, além de que a conversão para monoterapia deve ser planejada e realizada antes da concepção.

Fonte: Hirama S.C., Dias, B.C.S., Matsudo et al. (2008).

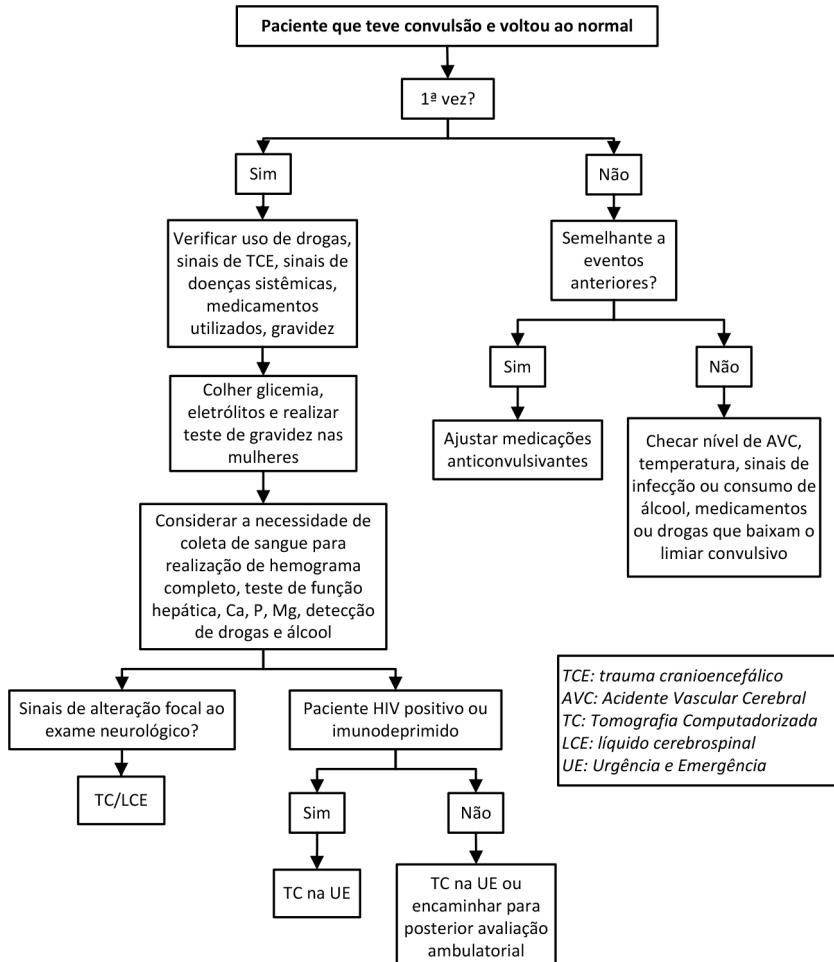


Figura 1 - Pronto atendimento de crise convulsiva

157

Demências

1. Introdução

De acordo com o DSM-V, declínio cognitivo maior é definido como uma perda cognitiva de pelo menos 1 função intelectual, capaz de trazer prejuízo funcional ao paciente, limitando sua independência. Outras classificações ainda utilizam o termo demência e a definem como perda de memória associada a pelo menos mais 1 disfunção cognitiva, levando o paciente a dependência, pelo menos parcial, de terceiros para exercer suas atividades diárias. Indivíduos com alterações cognitivas detectadas objetivamente em testes neuropsicológicos, mas que ainda são independentes, apresentam um quadro chamado comprometimento cognitivo leve (ou declínio neurocognitivo menor). Obviamente, apresentam maior risco de evolução para demência. Pacientes com queixas de memória não incapacitante e que não são detectadas em testes neuropsicológicos são ditos com queixa subjetiva de memória, geralmente um sintoma de quadros depressivos.

A maioria dos casos de demência se deve a doenças neurodegenerativas, até o momento, incuráveis. Entretanto, sempre que estivermos diante de um paciente com demência, devemos investigar possíveis causas reversíveis.

As principais causas de demência são a doença de Alzheimer (55% dos casos), a demência vascular, a doença com corpúsculos de Lewy e a degeneração lobar frontotemporal. Temos ainda a demência na doença de Parkinson, nos parkinsonismos-*plus* e as demências reversíveis.

Escala CDR (<i>Clinical Dementia Rating</i>)					
	Sem demência (CDR 0)	Demência questionável (CDR 0,5)	Demência leve (CDR 1)	Demência moderada (CDR 2)	Demência grave (CDR 3)
Memória	Sem perda de memória ou pequenos e ocasionais esquecimentos	Pequenos, mas frequentes, esquecimentos; lembrança parcial de acontecimentos; "esquecimento benigno"	Moderada perda da memória, mais marcadamente para acontecimentos recentes, interferindo nas atividades do cotidiano	Severa perda de memória, lembrando-se apenas de assuntos intensamente vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas	Severa perda de memória; permanência somente de fragmentos
Orientação	Orientação perfeita	Totalmente orientado, exceto por pequenas dificuldades relacionadas com o tempo (horário)	Moderada dificuldade com orientação temporal; orientado com relação ao local do exame; possível desorientação geográfica para outros locais	Severa dificuldade relacionada com o tempo; frequente desorientação com relação ao tempo e espaço	Total desorientação temporal-espacial, com reconhecimento apenas das pessoas mais íntimas
Julgamento e solução de problemas	Boa resolução dos problemas do cotidiano; bom discernimento	Alguma dificuldade na resolução de problemas e no discernimento de semelhanças e diferenças	Moderada dificuldade em resolver problemas por si mesmo; dificuldades no discernimento de semelhanças e diferenças	Importante dificuldade em resolver problemas com independência e discernir entre semelhanças e diferenças; crítica e julgamento comprometidos	Incapacidade de resolver problemas
Assuntos comunitários	Independência no desempenho profissional, nas compras, nas finanças e nas atividades sociais	Alguma dificuldade nessas atividades	Dependência nessas atividades, apesar de poder participar de algumas, e aparentando não apresentar anormalidades à 1ª vista	Sem interesse em manter atividades fora de casa, aparentando estar bem para sair e manter atividades fora de casa	Aparente ausência de condições de desempenhar atividades fora de casa
Atividades domésticas e de lazer	Convivência em família, com passatempos e interesses intelectuais mantidos	Convivência em família, com passatempos e interesses intelectuais levemente afetados	Suave, mas com definitiva dificuldade com atividades domésticas, deixando de realizar atividades e abandonando tarefas/passatempos mais difíceis	Apenas atividades simplificadas; interesses muito restritos	Atividade doméstica praticamente inexistente
Cuidado pessoal	Total capacidade e independente	Total capacidade e independente	Necessidade de ser incentivado/instruído	Necessidade de assistência para vestir-se e assear-se	Necessidade de intensa ajuda para seus cuidados pessoais; frequentemente incontinente

O miniexame do estado mental é um teste de cognição que fornece informações sobre diferentes parâmetros, contendo questões agrupadas em 7 categorias, cada uma delas planejada a fim de avaliar "funções" cognitivas específicas como:

- Orientação temporal (5 pontos);
- Orientação espacial (5 pontos);
- Registro de 3 palavras (3 pontos);

- Atenção e cálculo (5 pontos);
- Recordação das 3 palavras (3 pontos);
- Linguagem (8 pontos);
- Capacidade construtiva visual (1 ponto).

Os pontos indicam o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até o total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva.

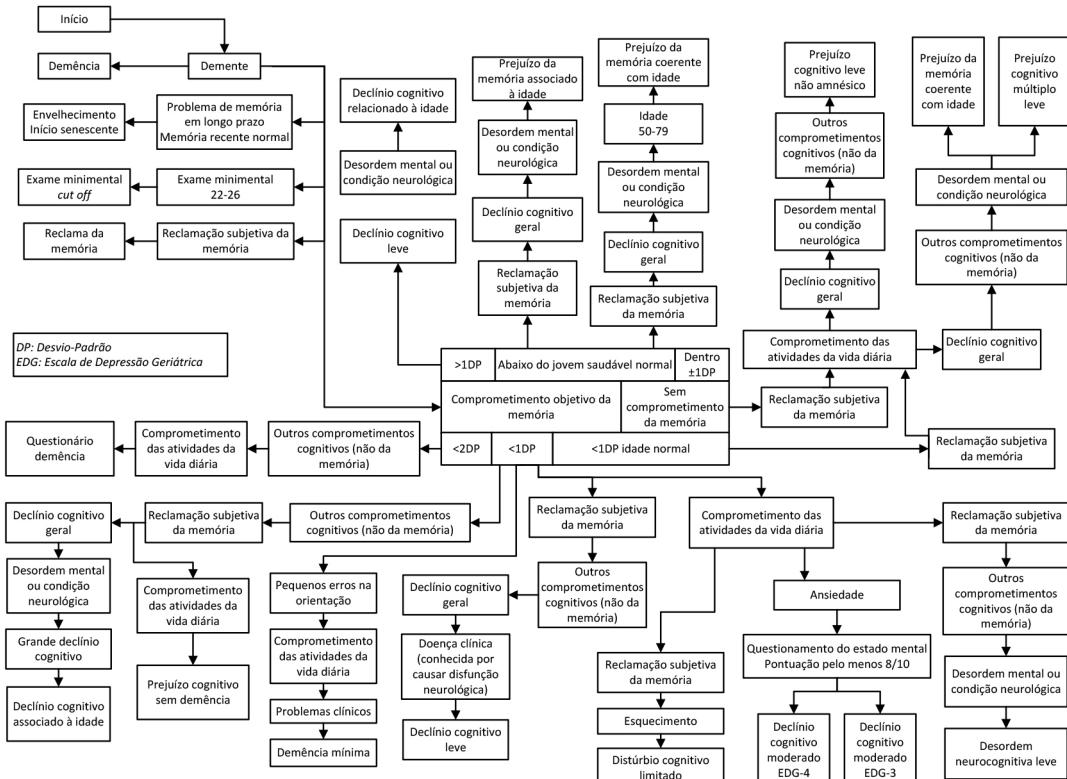


Figura 1 - Declínio cognitivo – deméncia

2. Doença de Alzheimer

Diagnóstico	- Perda gradual e contínua da função cognitiva, prejudicando o trabalho e o convívio social;
	- Perda de memória recente e pelo menos de mais 1 dos seguintes: alterações na linguagem, nas atividades motoras, no processamento visual e na função executiva;
	- Déficit cognitivo sem ligação com alterações psiquiátricas e orgânicas;
	- Déficits que não ocorrem apenas na presença de <i>delirium</i> ;
	- Ressonância de crânio pode mostrar atrofia cortical de início na região dos hipocampos;
	- SPECT mostra hipofluxo posterior;
	- Biomarcadores no líquor: fosfo-tau e tau elevadas, redução da proteína beta-amilóide;
	- Diagnóstico definitivo: exame anatopatológico (emaranhados neurofibrilares e acúmulo de proteína beta-amilóide).
Tratamento	- Inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina e a rivastigmina (todas as fases);
	- Antagonista do receptor do N-Metil D-Aspartato (NMDA): memantina (fases moderada e avançada).

Sintomas associados aos estágios da doença de Alzheimer			
Domínio cognitivo-funcional	Estágio leve	Estágio moderado	Estágio grave
Memória	Perda contínua de memória, mais evidente com acontecimentos recentes	Perda grave de memória (só há retenção daquilo que é fortemente aprendido)	Perda grave de memória, permanecendo apenas alguns fragmentos
Orientação	Dificuldade moderada quanto a tempo e certa desorientação com relação a locais	Dificuldade grave quanto a tempo e desorientação com relação a locais	Orientação apenas para a pessoa
Resolução de problemas	Dificuldade moderada em lidar com problemas e discernimento social em geral preservado	Grande dificuldade em resolver problemas e discernimento social prejudicado	Incapacidade de resolver problemas e ausência de discernimento
Atividades comunitárias	Dificuldade nessas atividades, embora com possível participação de algumas	Incapacidade de agir de forma independente fora de casa	Incapacidade de agir de forma independente fora de casa, aparentando estar muito doente para tarefas fora de casa
Lar/passatempos	Certa dificuldade de agir em casa e tarefas mais difíceis, passatempos e interesse comprometidos	Tarefas simples preservadas, mas com dificuldade para manter interesse em qualquer atividade	Ausência de atividade significativa em casa
Cuidados pessoais	Necessidade de ser lembrado	Necessidade de ajuda para se vestir e se arrumar	Dependência para se vestir e se arrumar

3. Demência vascular

Diagnóstico	- Aparecimento dos déficits cognitivos associados a Acidente Vascular Cerebral (AVC); - Aparecimento abrupto dos sintomas, seguido de piora progressiva; - Achados neurológicos consistentes com AVC prévio; - Achados de imagem compatíveis com AVC.
Tratamento	- Inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina ou rivastigmina; - Antagonista do receptor do NMDA: memantina.

4. Demências potencialmente reversíveis

- A depressão no idoso pode manifestar-se com déficits cognitivos (memória, por exemplo) e apatia, estando indicada, quando do diagnóstico inicial, prova terapêutica com inibidores de recaptação da serotonina, já que os tricíclicos têm efeitos deletérios sobre a cognição, pelos seus efeitos anticolinérgicos;
- Endocrinopatias, como o hipotireoidismo (TSH, T4 livre);
- Encefalopatia hepática (TP, albumina, ALT/AST, bilirrubinas);
- Carências nutricionais, como a deficiência de vitamina B12 (dosagem de B12, hemograma);
- Doenças primárias do sistema nervoso central, como neurosífilis, tumores, AVCs e hematoma subdural (neuroimagem – tomografia computadorizada/ressonância magnética, líquido cerebrospinal);
- Efeitos colaterais de drogas (benzodiazepínicos, tricíclicos);
- Doenças infecciosas, como AIDS (sorologia);
- Hidrocefalia com pressão normal: encontramos a tríade clássica de demência, déficit de marcha e incontinência urinária, e a tomografia de crânio revela ventrículos aumentados. O tratamento é feito com derivação ventriculoperitoneal em indivíduos com resultados positivos no tap test (melhora cognitiva e de marcha após a retirada de 40mL de liquor lombar);
- Tumores (meningiomas de localização subfrontal);
- Trauma crânioencefálico;
- Álcool.

Declínio neurocognitivo associado a AIDS

Complicação neurológica atual mais comum da infecção pelo HIV, de início subagudo, relacionada com cognição, memória, motricidade e comportamento

Disfunção cognitiva	- Dificuldade de concentração, memória e esquecimento; - Lentidão de raciocínio; - Comprometimento da memória verbal/comprometimento da função executiva; - Incapacidade de acompanhar leitura e TV.
---------------------	---

Declínio neurocognitivo associado a AIDS

Disfunção motora	Lentidão de movimentos rápidos de extremidades e olhos
Disfunção comportamental	- Alterações do humor, apatia, indiferença; - Espontaneidade reduzida, retraiamento social.
Sintomas tardios	Incontinências urinária e intestinal, mioclonia e estado vegetativo

5. Outras causas

Outros tipos de demência

- Demência com corpúsculos de Lewy: caracterizada por demência, alucinações visuais e parkinsonismo, de caráter fluente, com piora do quadro motor e acentuada quando se usam neurolepticos;
- Demência vascular: ao contrário da doença de Alzheimer, costuma ter evolução em degraus e apresentar sinais focais neurológicos desde o início, com evidentes alterações vasculares nos exames de imagem;
- Degeneração lobar frontotemporal: caracterizada por alterações no comportamento, na personalidade e na linguagem. É mais comum antes dos 60 anos e apresenta forte associação a determinadas mutações genéticas, como a TDP43. A memória é afetada tardeamente, e o tratamento é precário.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

- Demência rapidamente progressiva, causada por príons, de evolução fatal;
- Caracterizada por envolvimento do córtex (deterioração cognitiva), gânglios da base (coreia, distonia, parkinsonismo), cerebelo, tronco cerebral e medula espinal;
- Podem ocorrer mioclonias intensificadas e provocadas pelo som;
- O EEG mostra atividade periódica, e, no liquor, detecta-se a presença de proteína 14-3-3.

Doença de Huntington

- Distúrbio neurodegenerativo autossômico dominante (repetição de trinucleotídeos CAG no cromossoma 4, gene IT15);
- Caracterizado por distúrbios de movimento (coreia), sintomas psiquiátricos e demência;
- Os sintomas psiquiátricos e a coreia ocorrem inicialmente e, após estarem presentes por alguns anos, aparece a demência; porém, em cerca de 25% dos casos, ela pode preceder a coreia;
- O comprometimento da função executiva (julgamento) e da memória são as características mais evidentes (a linguagem é comprometida na fase avançada);
- Podem ocorrer, ainda, na fase tardia, afasia, apraxia e agnosia;
- Ressonância de crânio mostra atrofia do núcleo caudado.

158

Doença de Parkinson

1. Características

Características gerais	<ul style="list-style-type: none"> - Afeta aproximadamente 1% da população >65 anos;
	<ul style="list-style-type: none"> - Na doença de Parkinson, neurônios pigmentados da substância negra, <i>locus coeruleus</i> e gânglios da base são destruídos. A perda (de 60 a 80%) dos neurônios da substância nigra, os quais se projetam no núcleo caudado e no putâmen, depleta a dopamina nessas áreas. Na fase inicial, ocorrem sintomas relacionados ao sistema olfatório, ocasionando perda precoce do olfato, que precedem o acometimento da substância nigra (tronco cerebral);
	<ul style="list-style-type: none"> - Causas secundárias: ingestão de drogas como neurolepticos (haloperidol, fenotiazínicos, risperidona, olanzapina), antieméticos (metoclopramida, bromoprida e cisaprida), antivertiginosos (flunarizina e cinarizina) e reserpina. Essas drogas induzem a parkinsonismo (e não a doença de Parkinson) por bloquearem os receptores de dopamina localizados no estriado;
	<ul style="list-style-type: none"> - Etiopatogenia: <ul style="list-style-type: none"> - Neurotoxinas ambientais; - Produção de radicais livres; - Alterações mitocondriais; - Predisposição genética; - Envelhecimento cerebral.

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - São critérios necessários para o diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> · Bradicinesia (e pelo menos 1 dos seguintes sintomas): <ul style="list-style-type: none"> * Rigidez muscular (sinal "da roda dentada"); * Tremor de repouso assimétrico (4 a 6Hz) avaliado clinicamente; * Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos. - Postura flexionada; anosmia, depressão, distúrbios do sono, incontinência urinária, demência (em fases avançadas); - Fenômeno de congelamento (<i>freezing</i>); - Critérios negativos (excludentes) para doença de Parkinson: <ul style="list-style-type: none"> · História de acidente vascular cerebral de repetição; · História de trauma craniano grave; · História definida de encefalite. - Diagnóstico definitivo: confirmação anatomo-patológica.
Tratamento clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Drogas mais importante: levodopa; - Útil para reduzir a bradicinesia, a rigidez e o tremor; - Efeitos colaterais: tonturas, hipotensão ortostática, discinesias (coreia, atetose, distonias e tiques motores) e, ocasionalmente, delírio; - A coadministração de um inibidor da descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida) é muito comum, pois previne o catabolismo da levodopa e de seus efeitos periféricos indesejáveis (náuseas, vômitos, cólicas e rubor); - Opções de tratamento na fase inicial: amantadina e agonistas dopaminérgicos (rotigotina e o pramipexol); inibidores da MAO-B (rasagilina e selegilina); - Opções de drogas para associação a levodopa: entacapona (inibidores da COMT – não apresentam efeito qualquer quando não associados à levodopa).
Tratamento cirúrgico	<p>A cirurgia está indicada a casos refratários e doença avançada; a estimulação elétrica em alta frequência no núcleo subtalâmico (<i>deep brain stimulation</i>) é o tratamento cirúrgico de escolha. Para aqueles com discinesias induzidas pela levodopa, a palidotomia é muito útil.</p>

2. Outros distúrbios do movimento

Doença de Huntington	Doença autossômica dominante (<i>locus</i> cromossômico 4p16.3), é uma síndrome hipercinética caracterizada por coreia, atetose e início dos sintomas a partir de 35 a 45 anos. Mudanças na personalidade, demência e depressão são aspectos proeminentes. Ressonância magnética de crânio mostra atrofia do núcleo caudado. O tratamento é apenas sintomático.
Síndrome das pernas inquietas	Chamada também de síndrome de Ekbom-Willis está relacionada a distúrbios do sono. É caracterizada por profunda sensação desagradável nas pernas, acompanhada de necessidade de movimentá-las, quando os pacientes tentam iniciar o sono. Está associada à deficiência de ferro cerebral, sendo mais comum em portadores de anemia ferropênica. O tratamento de escolha envolve pregabalina, gabapentina ou pramipexol.
Tremor essencial	Distúrbio primário, em geral, não associado a outros déficits neurológicos de origem genética. O tremor afeta predominantemente as mãos e piora com o movimento (tremor de intenção). Há alívio dos sintomas com o consumo de álcool. O propranolol é a droga de escolha. Pacientes que não toleram ou têm contra-indicação a ele podem fazer uso de primidona, uma medicação anticonvulsivante que é metabolizada pelo fígado em fenobarbital.

Situações que frequentemente mimetizam o parkinsonismo			
Condições clínicas	Sinais que podem assemelhar-se ao parkinsonismo	Parkinsonismo	Ajuda na diferenciação
Hipotireoidismo	Apatia, pouca expressividade facial, voz rouca e com baixo volume	Bradicinesia	Sem tremores ou rigidez muscular
Ataxia cerebelar	Marcha instável com tendência a quedas e tremor de ação nas extremidades	Alterações dos reflexos posturais juntamente com tremor de repouso	Sem tremor de repouso ou acinesia

Situações que frequentemente mimetizam o parkinsonismo			
Condições clínicas	Sinais que podem assemelhar-se ao parkinsonismo	Parkinsonismo	Ajuda na diferenciação
Tremor essencial	Tremor de repouso associado a tremor postural em alguns pacientes	Tremor de repouso típico em contar moedas	Sem alteração de marcha ou acinesia
Hidrocefalia de pressão normal	Marcha com pequenos passos, às vezes associados a apraxia da marcha	Marcha a pequenos passos	Incontinência urinária e demência
Depressão	Apatia e bradifrenia	Bradicinesia	Sem rigidez muscular
Fase inicial de doença do neurônio motor (esclerose lateral amiotrófica)	Dificuldade para movimentos finos em 1 das mãos com fragilidade dos movimentos sucessivos (<i>finger taps</i>)	Bradicinesia (detectada no <i>finger taps</i>)	Evolução para piora da paresia, aparecimento de fasciculações, amiotrofia e hiper-reflexia tendínea profunda

Fonte: Ferraz, H.B. Doença de Parkinson. Guia prático para diagnóstico e tratamento (2011).

Parkinsonismo atípico ou síndrome Parkinson-plus

- Paralisia supranuclear progressiva;
- Atrofia de múltiplos sistemas:
 - Com predomínio de parkinsonismo;
 - Com predomínio de ataxia cerebelar.
- Degeneração corticobasal;
- Demência por corpúsculos de Lewy;
- Alterações da marcha e do equilíbrio desde o início do quadro, e as alterações oculares são fundamentais para o diagnóstico.

Fonte: Ferraz, H.B. Doença de Parkinson. Guia prático para diagnóstico e tratamento (2011).

Principais formas de manifestação

- Predomínio de tremor: não é tão frequente e pode não responder bem ao tratamento farmacológico;
- Acinetorrígida: um pouco mais rara, pode estar associada a tremor postural fino das mãos;
- Mista: a mais comum e a que melhor responde ao tratamento com reposição dopamínérgica.

Fonte: Ferraz, H.B. Doença de Parkinson. Guia prático para diagnóstico e tratamento (2011).

Sintomas não motores associados

Sintomatologias psiquiátrica e cognitiva	Distúrbios do sono	Disfunções autonômicas	Outros
Depressão	Insônia	Descontrole urinário (retenção ou incontinência)	Dor difusa (principalmente nos membros inferiores)
Sintomas psicóticos (alucinações e delírio)	Sonolência excessiva diurna	Sudorese excessiva	Parestesia
Declínio cognitivo e demência	Distúrbio comportamental do sono REM	Hipotensão ortostática	Fadiga
Confusão mental	Movimentos periódicos das pernas	Disfunção sexual (disfunção erétil e hipersexualidade)	Perda de peso
Crises de ansiedade	Síndrome das pernas inquietas	Constipação intestinal, sialorreia	Diminuição da olfação, seborreia

Fonte: Ferraz, H.B. Doença de Parkinson. Guia prático para diagnóstico e tratamento (2011).

Principais antiparkinsonianos

Drogas anticolinérgicas

- Biperideno;
- Benzatropina;
- Trihexifenidil.

Drogas com ação no sistema dopamínérgico (DA)

Precursor da dopamina

Levodopa

Agonistas do receptor DA

- Bromocriptina;
- Pramipexol;
- Ropinirol;
- Rotigotina;
- Apomorfina.

IMAO

- Selegilina;
- Rasagilina.

Inibidores da COMT

Entacapona

Bloqueador de receptores NMDA

Amantadina

IMAO: inibidores da monoaminoxidase; COMT: catecol-O-metiltransferase; NMDA: N-metil D-aspartato.

Fonte: Ferraz, H.B. Doença de Parkinson. Guia prático para diagnóstico e tratamento (2011).

Drogas na fase inicial

- A rasagilina visa retardar a degeneração neural (terapia neuroprotetora), tornando mais lenta a progressão da doença;
- A levodopaterapia (dopaminérgica) deve ser iniciada com 1/4 comprimido, 2x/d e aumentada a cada semana, sendo eficaz na redução do tremor e na rigidez;
- O uso de anticolinérgicos (biperideno e trihexifenidil) produz efeitos colaterais como alucinações, retenção urinária e taquicardia. São eficazes na redução dos tremores; tardiamente, estão associados a maior risco de demência;
- A amantadina (liberador de dopamina) adia o uso de levodopa ou age como adjuvante. Seu uso pode levar ao aparecimento de *livedo reticularis*, edema periférico (edema de tornozelo), anorexia, boca seca e hipotensão ortostática.

3. Escalas para avaliação

São úteis para mensurar o efeito de uma intervenção terapêutica (medicamentos, fisioterapia, fonoterapia e psicoterapia).

Escala de Hoehn-Yahr (capacidade funcional)

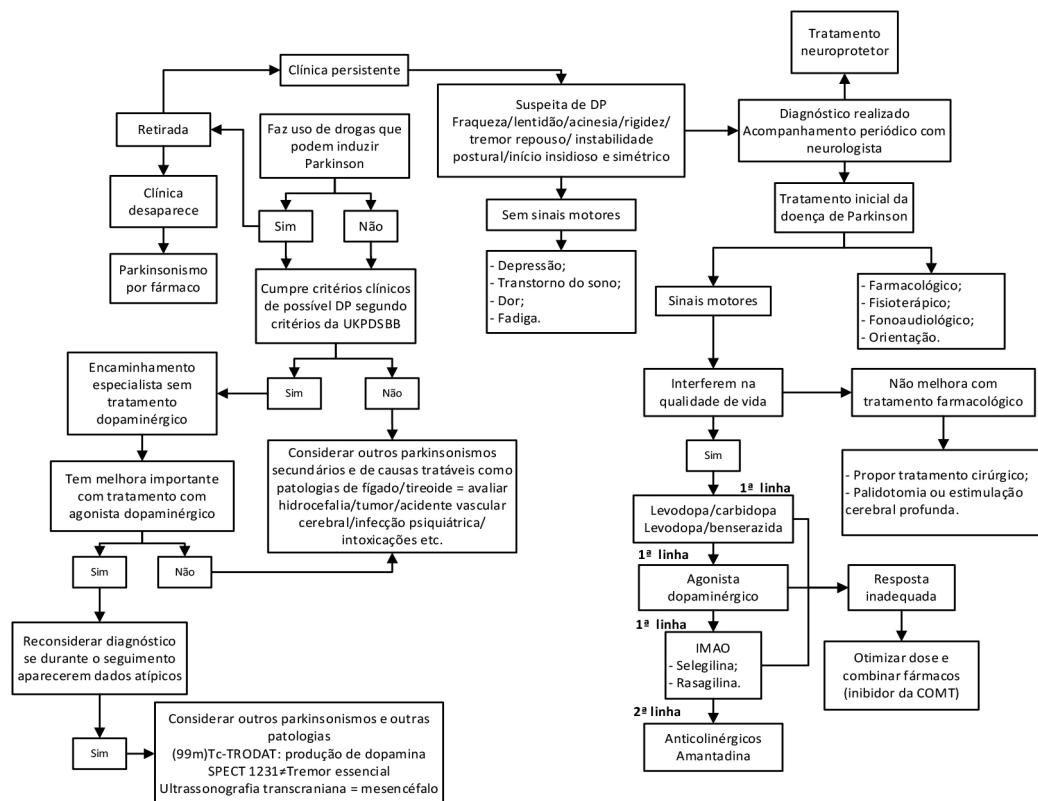
Estágio 1	Sinais e sintomas motores em apenas metade do corpo
Estágio 1,5	Sintomatologia unilateral associada a envolvimento axial (craniocervical ou tronco)
Estágio 2	Envolvimento motor bilateral sem, entretanto, acometer o equilíbrio
Estágio 2,5	Envolvimento motor bilateral com acometimento do equilíbrio às provas de desestabilização sem, entretanto, haver queda
Estágio 3	Acometimento motor bilateral com comprometimento do equilíbrio às manobras de desestabilização com queda se não for amparado
Estágio 4	Acometimento com prejuízo nas atividades do dia a dia necessitando de auxílio para a maioria das tarefas
Estágio 5	Confinado à cama ou à cadeira de rodas

Escala de avaliação baseada na *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (resumida) – utilização na prática diária**Rigidez muscular**

Examine passivamente as articulações dos membros superiores e inferiores e o pescoço. Se não houver rigidez, realize manobra da coativação – peça para o paciente fazer o mesmo movimento na articulação contralateral.	0 - Sem rigidez. 1 - Discreta ou notada apenas à coativação. 2 - Leve a moderada. 3 - Pronunciada, mas a completa extensão do movimento é atingida facilmente. 4 - Pronunciada, não se consegue ou há muita dificuldade para obter completa extensão do movimento.
---	--

Bradicinesia	
Peça para o paciente tocar o dedo indicador contra o polegar (<i>finger taps</i>) ou, alternativamente, preensões palmares; os movimentos podem ser sucessivos e com maior amplitude e rapidez possível em cada um dos braços; para membros inferiores, peça para o paciente permanecer sentado na cadeira e bater o calcaneus sucessivamente contra o chão.	0 - Normal. 1 - Leve lentidão ou redução na amplitude dos movimentos. 2 - Comprometimento moderado. Fadiga precoce, podendo haver interrupções ocasionais nos movimentos. 3 - Comprometimento acentuado. Frequentes hesitações para iniciar o movimento. 4 - Comprometimento acentuado. Mal consegue executar a tarefa.
Tremor de repouso	
Peça para o paciente deixar as mãos em repouso sobre as pernas.	0 - Sem tremor. 1 - Discreto e presente apenas em parte do tempo. 2 - Pequena amplitude e persistente ou de média amplitude, mas intermitente. 3 - Média amplitude e presente. 4 - Grande amplitude e presente quase todo o tempo.
<p><i>Observação: a escala completa avalia os sinais e sintomas em determinadas atividades dos pacientes por meio de autorrelato e da observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em 4 partes:</i></p> <p>1 - Atividade mental, comportamento e humor. 2 - Atividade da vida diária. 3 - Exploração motora, demonstrada anteriormente. 4 - Complicações da terapia medicamentosa.</p> <p>A pontuação de cada item varia de 0 a 4.</p>	

Crítérios de diagnóstico clínico para seleção dos pacientes com doença de Parkinson segundo o UKPDSBB (<i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank</i>)	
1ª etapa: diagnóstico da síndrome parkinsoniana	<ul style="list-style-type: none"> - Bradicinesia; - Pelo menos 1 dos seguintes sinais: <ul style="list-style-type: none"> · Rigidez muscular; · Tremor de repouso de 4 a 6Hz; · Instabilidade postural na causada por disfunção visual primária, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.
2ª etapa: critério de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> - História de acidentes vasculares cerebrais recorrentes que progredem com características parkinsonianas; - História de lesão cerebral traumática recorrente; - História de encefalite; - Tratamento com drogas antidopamínergicas no início dos sintomas; - Mais de 1 familiar afetado; - Remissão sustentada; - Características estritamente unilaterais após 3 anos; - Oftalmoplegia supranuclear; - Sinais cerebelares; - Sinal de Babinski; - Envolvimento autonômico intenso e precoce; - Demência intensa precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxia; - Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na tomografia computadorizada de crânio; - Resposta negativa a grandes doses de levodopa (excluir má absorção); - Exposição a MPTP (neurotoxinas ambientais).
3ª etapa: suporte esperado para critério positivo (3 ou mais requeridos para o diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - Início unilateral; - Presença de tremor de repouso; - Distúrbio progressivo; - Assimetria persistente que afeta mais o lado de início; - Excelente resposta a levodopa (melhora de 70 a 100%); - Coreia grave, induzida por levodopa; considerar outros parkinsonismos e outras patologias; - ^{(99m)Tc-TRODAT}: produção de dopamina; - SPECT 123I: avalia a ligação dos receptores de dopamina permitindo diferenciar a doença de Parkinson do tremor essencial; - Ultrassonografia transcraniana: mesencéfalo; - Resposta a levodopa por 5 anos ou mais; - Curso clínico de 10 anos ou mais.



159

Doenças neuromusculares e mielopatias

1. Síndrome de Guillain-Barré

Geral	<ul style="list-style-type: none"> - Causa mais comum de paralisia flácida aguda; - Doença desmielinizante dos nervos periféricos; frequente dos 55 aos 75 anos, em 60% dos casos ocorre pós-infecção viral ou diarreia por <i>Campylobacter jejuni</i>, no prazo de 1 a 3 semanas, porém no dia a dia há grande dificuldade em estabelecer relação com quadro infeccioso prévio. Os anticorpos produzidos contra esse agente ligam-se a um epitopo muito semelhante à estrutura da bainha de mielina, sendo que, após a erradicação do agente, pode ocorrer reação cruzada e os anticorpos produzirem uma reação autoimune.
Crítérios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit simétrico em todos os membros, fraqueza muscular progressiva ascendente (pode ser de caráter descendente nas variantes em que se iniciam manifestações pelos nervos cranianos, principalmente, na de Miller Fisher: ataxia, oftalmoparesia e arreflexia). O nadir da lesão costuma ocorrer em 2 semanas; - Parestesias nos pés e nas mãos e dores radiculares nos membros inferiores; - Arreflexia ou hiporreflexia em todos os membros, por 1 semana; - Progressão que dura de vários dias a 4 semanas;

Critérios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> - Líquor com dissociação proteico-citológica, podendo apresentar-se normal até a 1ª semana, quando a concentração proteica começa a elevar-se. O pico acontece na 3ª ou na 4ª semana. Na maioria dos casos, a celularidade é normal (até 4 células/mm³). Pleocitose pode ocorrer, entretanto, quando acima de 10 células/mm³; deve-se considerar a associação de outras doenças (HIV, citomegalovírus, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Hodgkin, entre outras); - Eletroneuromiografia (ENMG): evidências de desmielinização – diminuição da velocidade de condução, dispersão temporal do potencial de ação, prolongamento da latência da onda F. Essas alterações surgem geralmente após a 2ª ou 3ª semanas do início dos sintomas.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmaférese até 2 semanas do quadro (200 a 250mL/kg), que reduz o tempo de hospitalização e de ventilação mecânica; - Imunoglobulina humana 0,4g/kg por 5 dias, com benefício semelhante ao da plasmaférese; - Corticoides não apresentam boa resposta e aumentam o risco de infecção, devendo ser evitados; - Internação em UTI; 30% necessitam de ventilação mecânica; - Remissão completa em quase todos os pacientes. A recuperação é lenta, com início em 1 a 3 meses depois de atingida a estabilidade da doença. Após 2 anos, cerca de 85% dos pacientes estão totalmente recuperados.
Fatores associados a pior nível de recuperação	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo feminino; - Idade: 57 ou mais; - Demora no início da reabilitação*.

* O resultado não parece correlacionar-se com a gravidade da doença.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em Pediatria

Incidência	Com a erradicação da poliomielite, é a causa mais comum de paralisia motora aguda em crianças.
Etiologia	Como no adulto, ocorre pós-infecções virais ou bacterianas por agentes como <i>Campylobacter jejuni</i> , citomegalovírus, vírus Epstein-Barr ou <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . A vacinação contra gripe, raiva e meningite também é fator relacionado à precipitação da doença em crianças.
Tratamento	Em Pediatria, a forma mais eficaz de tratamento em geral considerado é o uso de imunoglobulina intravenosa.
Prognóstico	Em geral, o resultado é mais favorável em crianças do que em adultos, no entanto o período de recuperação é longo; muitas vezes, de semanas a meses. Raramente, pode ser fatal em 5 a 10%, com insuficiência respiratória e arritmia cardíaca.

Critérios clínicos de certeza diagnóstica da SGB (colaboração de Brighton)

Nível 1	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição ou ausência de reflexos profundos nos membros fracos; - Padrão de doença monofásico, com intervalo entre o início e o nadir de fraqueza entre 12 horas e 28 dias, e posterior platô clínico; - Resultados eletrofisiológicos consistentes com SGB; - Dissociação proteico-citológica no líquido cerebroespinal (LCE – proteína aumentada com células brancas totais <50 células/mm³); - Ausência de diagnóstico alternativo para fraqueza.
	<ul style="list-style-type: none"> - Padrão de doença monofásico, com intervalo entre o início e o nadir de fraqueza entre 12 horas e 28 dias, e posterior platô clínico; - LCE com células brancas totais <50 células/mm³, com ou sem elevação da proteína, ou estudo eletrofisiológico se LCE não coletado ou os resultados não sejam consistentes para SGB; - Ausência de diagnóstico alternativo para fraqueza.
	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição ou ausência de reflexos profundos nos membros fracos; - Padrão de doença monofásico, com intervalo entre o início e o nadir de fraqueza entre 12 horas e 28 dias, e posterior platô clínico; - Ausência de diagnóstico alternativo para fraqueza.
	SGB com base em uma declaração clara de um neurologista de que ela consta do prontuário médico, sem informações contraditórias.

2. Outras paralisias flácidas

Polirradiculoneurite aguda do paciente crítico	Acomete pacientes com quadro séptico grave, intubação orotraqueal por longo período e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. O quadro é semelhante ao da SGB. O líquor não tem aumento de proteína importante. A ENMG evidencia acometimento axonal puro. A causa mais comum de tetraparesia em pacientes críticos é a miopatia (incidência de 3 casos de miopatia para cada caso de polineuropatia).
---	--

Miastenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> - Doença da junção neuromuscular: início entre 15 e 35 anos, autoimune e anticorpos antirreceptores de acetilcolina. Setenta por cento dos casos têm aumento do timo, e 10 a 15% têm timoma e cerca de 15% apresentam anticorpos anti-MuSK; - Quadro clínico: diplopia, disfagia e fraqueza muscular progressiva e associada ao esforço repetitivo; - Diagnóstico: teste terapêutico com piridostigmina ou mesmo com gelo (<i>ice pack test</i>); ENMG, que irá mostrar padrão de decremento da amplitude de contração muscular, com sensibilidade de 95%. ENMG de fibra única é o método mais sensível e específico, capaz de identificar aqueles com forte suspeita, que não deram positivo no 1º exame. Presença de anticorpos antirreceptor de acetilcolina é assinalada em 80 a 90% dos casos. Pacientes devem ser investigados quanto à possibilidade de timoma associado (cerca de 30% dos casos) a tomografia de tórax; - Tratamento: anticolinesterásico (piridostigmina) associado a corticosteroide (prednisona), quando há falha no uso de anticolinesterásicos. Entre pacientes com timoma, a cirurgia sempre é indicada; - Crise miastônica: fraqueza muscular aguda e acometimento da musculatura respiratória. O tratamento envolve plasmaférese ou imunoglobulina; - Síndrome de Lambert-Eaton (síndrome miastônica): 2ª desordem da junção neuromuscular mais comum, atrás da miastenia <i>gravis</i>, secundária à síndrome paraneoplásica em 2/3 dos casos (90% por câncer de pulmão pequenas células). Os sintomas miastônicos precedem o diagnóstico do tumor, em média, em 10 meses. Os sintomas oculares e bulbares não são tão comuns nem tão severos como na miastenia <i>gravis</i>, e fraqueza começa pelos membros inferiores; com a evolução, 80% têm acometimento dos membros inferiores. O tratamento envolve: tratar o tumor; piridostigmina; imunossupressores (corticoides e azatioprina); imunoglobulina intravenosa; plasmaférese.
Polimiosite e dermatomiosite	<ul style="list-style-type: none"> - Doença muscular inflamatória, autoimune: leva a fraqueza proximal e simétrica, acompanhada de dor muscular e mioglobinúria. Podem surgir erupções na pele, nas mãos, nos dedos e nos joelhos – sinal de Gottron e heliotropo; - Diagnóstico: elevação de enzimas musculares (CPK, aldolase, TGO); - ENMG: unidades polifásicas, indicando acometimento miópático primário; - Biópsia muscular: necrose muscular e infiltrado inflamatório; - Tratamento: corticosteroides e imunoglobulina em casos graves.
Paralisia periódica hipocalêmica familiar	<ul style="list-style-type: none"> - Epidemiologia: autossômica dominante, acometendo mais homens (3:1), e de início na adolescência; - Quadro: ataques noturnos ou no começo da manhã, após atividade física intensa ou refeição rica em carboidratos. Ocorre paresia proximal, primeiramente, nos membros inferiores e depois nos superiores; os reflexos são abolidos ou diminuídos, e a sensibilidade é normal. Os ataques duram de 1 a 36 horas, e a fraqueza pode durar dias. Poupa face e respiração; - Exames laboratoriais: hipocalémia – K⁺; TSH/T4 livre; - ENMG: hipoexcitabilidade muscular; - Biópsia muscular: musculatura esquelética vacuolizada; - Tratamento: reposição de K⁺; - Tratamento profilático: espironolactona e dieta rica em potássio e pobre em carboidrato e sódio.
Botulismo	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicação: pela exotoxina do <i>Clostridium botulinum</i> que atua na placa motora pré-sináptica, bloqueando a liberação de acetilcolina; - Quadro: sintomas gastrintestinais, evoluindo com sintomas bulbares e oftalmológicos, fraqueza progressiva da motricidade ocular extrínseca e intrínseca, musculatura da faringe, tetraparesia descendente e insuficiência respiratória, sem sintomas sensitivos. Curso rápido (18 horas), que pode ser benigno; - Diagnóstico: toxina no soro, fezes e cultura para <i>Clostridium botulinum</i>; 80% de sobrevida; - ENMG: baixa amplitude de potencial de estimulação, porém com facilitação após repetição do estímulo; - Líquor: aumento normal ou discreto de proteínas; - Tratamento: antitoxina.
Porfiria aguda intermitente	<ul style="list-style-type: none"> - Doença: autossômica dominante do metabolismo da porfirina; deficiência de porfobilinogênio deaminase – ataques recorrentes de dor abdominal e sintomas neurológicos. Ocorre após a puberdade (10 a 30 anos), sendo mais comum entre mulheres; - Quadro: ataques de dor abdominal e constipação seguidos de polineuropatia periférica (quadriplegia e insuficiência respiratória), paresia de nervos cranianos, psicose, depressão, coma e crises epilépticas, podendo levar a polineuropatia periférica progressiva ou de disfunção psiquiátrica; os pacientes podem apresentar mudança da cor da urina quando exposta à luz solar em recipiente de vidro, ficando com coloração “de vinho do Porto”; - Diagnóstico: dosagem, na urina de 24 horas, de ácido aminolevulínico e de porfobilinogênio deaminase, além de pesquisa de mutações genéticas; - Tratamento: 400 a 650mg de carboidrato por meio de soro glicosado intravenoso, hematina 80 a 100mg IV, clorpromazina para a psicose e benzodiazepínicos para as crises epilépticas.

Esclerose lateral amiotrófica	<ul style="list-style-type: none"> - Forma mais comum de doença do sistema motor, de etiologia desconhecida; - Quadro: atrofia, fraqueza e espasticidade, fasciculações, pelo acometimento dos neurônios motores superior e inferior, sem sintomas sensitivos. Poupa os esfínteres e a musculatura extraocular e pode iniciar-se com comprometimento bulbar exclusivo, manifestado por disartria e disfagia progressiva. Acomete mais homens entre 40 e 50 anos; - Exames: ressonância nuclear magnética de medula cervical e ENMG, que poderá diferenciar o quadro de uma polirradiculoneurite axonal pura. Os pacientes que têm doença do sistema motor geralmente evoluem para óbito em 3 a 5 anos; - Tratamento: riluzol, um inibidor de liberação de glutamato que se mostrou pequeno na progressão da doença, mas sem interromper a evolução.
--------------------------------------	---

160

Esclerose múltipla

1. Sinais e sintomas

Neurite óptica	Diminuição da acuidade visual, borramento e palidez do nervo óptico à fundoscopia; sintoma inicial em 17% dos pacientes; 50% de chance de apresentação em algum momento da evolução
Sinal de Lhermitte	Choque ou formigamento precipitado pela flexão do pescoço
Oftalmoplegia internuclear	Lesão do fascículo longitudinal medial – diplopia e adução incompleta do olho; nistagmo no olhar horizontal
Retenção urinária	Em paciente jovem, suspeita para Esclerose Múltipla (EM)
Fadiga	Com padrão diurno, sintoma muito comum
Fenômeno de Uhthoff	Piora dos sintomas com oscilações de temperatura

2. Formas de evolução

EM recorrente-remitente (ou surto-supressão)	Os sintomas surgem e desaparecem com total recuperação ou deixando mínima sequela. Padrão de apresentação mais comum: 85% dos portadores. Surto é um novo sintoma neurológico que dura mais de 24 horas. Quando um novo evento ocorre em menos de 30 dias, estes 2 episódios são contados como 1 único surto.
EM primariamente progressiva	A doença progride lentamente desde a sua instalação, sem surtos, em 15 a 20% dos casos. Mais comumente, acomete mulheres após os 40 anos, com sintomas de paraparesia crural.
EM secundariamente progressiva	Após o início da doença recorrente-remitente, há progressão com agravamento da incapacidade. Acomete 50% dos pacientes após 10 anos do início.
EM progressiva primária com recorrências (surtos)	É uma doença progressiva desde o início, associada a períodos agudos de piora (surto), e a forma menos frequente de apresentação.

- Surto e pseudossurto

- **Surto:** como definição (recorrência, exacerbação), consiste em um novo sintoma ou no agravamento de um antigo durante um período superior a 1 dia. Dentro da imensa constelação de sintomas que já foram descritos na EM, os sintomas maiores frequentemente encontrados no decorrer do período de agudização são: fraqueza muscular, incoordenação, tremor de movimento, parestesias e hipoestesias, diminuição da acuidade visual unilateral, visão dupla, vertigens e disfunção esfíncteriana;
- **Pseudossurtos:** os sintomas da EM não necessariamente indicam agravamento da doença (episódio transitório de piora neurológica), de tal forma que manifestações clínicas podem aparecer de modo periódico e não estar relacionadas a um surto. Podem ocorrer infecção, fadiga, crises espásticas, parestesias, dor, fenômeno de Uhthoff e incontinência esfíncteriana;
- **Síndrome Clínica Isolada (SCI):** apresentação inicial em 90% da EM. A definição clínica refere-se a pacientes com o 1º surto sugestivo de EM, sem fechar todos os critérios diagnósticos atuais da doença, mas que têm ao menos 2 lesões típicas de EM à Ressonância Nuclear Magnética (RNM) cerebral. Taxa de conversão para EM: 30% con-

vertem em EM aos 12 meses e 80% no total. O risco de conversão de SCI em EM depende da existência de outras manifestações para clínicas: alterações na RNM, bandas oligoclonais, anticorpos antimielina. Sinais e sintomas:

- Neurite óptica retrobulbar;
- Mielite transversa;
- Disfunção do tronco cerebral.

Critérios diagnósticos para mielite transversa*

- Disfunção sensitivo**-motora*** e autonômica (não necessariamente simétrica);

- Nível sensitivo bem definido;
- Progressão para nadir de déficit clínico entre 4 e 21 dias desde o início dos sintomas;
- Demonstração de inflamação medular – líquido cerebroespinal (LCE) com pleocitose ou índice IgG elevado [(IgG LCE/IgG sérica)/(álbumina LCE/álbumina sérica)] e lesões captantes de gadolinio;
- Exclusão de compressão, pós-radiação, neoplasia e causa vascular.

* Achados clínicos consistentes com mielite transversa, mas não associados a alterações do LCE ou anormalidades detectadas na RNM e que não têm causa subjacente identificável, são categorizados como possível mielite transversa idiopática (15 a 30% dos casos).

** Sensitivo: nível sensitivo, abolição de todas as modalidades sensitivas abaixo da lesão (geralmente na região mediotorácica) e/ou autonômica (disfunções vesical ou intestinal, disfunção sexual, comprometimento respiratório, hipotensão e bradicardia e síndrome de Horner).

*** Motor: diminuição da força muscular (paralisia flácida), evoluindo para espasticidade, com lesão do neurônio motor superior (1º neurônio – trato piramidal), hiper-reflexia, sinal de Babinski e diminuição dos reflexos cremastérico e/ou cutâneo-abdominal.

3. Diagnóstico e tratamento

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Deve-se suspeitar de EM na presença de neurite óptica, oftalmoplegia internuclear ou outros sintomas, particularmente se os déficits são multifocais ou intermitentes. Diagnóstico em caso de 2 ou mais crises, com evidências clínicas ou laboratoriais de 2 lesões do sistema nervoso central distintas; - RNM do cérebro: de 85 a 95% dos pacientes apresentam anormalidade. Achado mais frequente: áreas focais de sinal aumentado em T2 e diminuído em T1, sugerindo conteúdo hídrico aumentado, associadas a placas desmielinizantes. Outros aspectos: localização na substância branca periventricular de lesões múltiplas (>3) de forma ovoide; lesões discretas na medula espinal; - LCE: linfocitose leve, geralmente <50 células; conteúdo proteico levemente aumentado. O índice e a taxa de IgG encontram-se elevados, e há achado de 2 ou mais bandas oligoclonais únicas.
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Fase aguda (surtos definidos pela ocorrência de sinal ou sintoma neurológico com duração superior a 24 horas): metilprednisolona, 1g IV, por 3 dias consecutivos; - Fase crônica: betainterferona, acetato de glatirâmer, natalizumabe, alemtuzumabe, fingolimode.

- Critérios de inclusão no tratamento

As seguintes situações são requeridas, cumulativamente, como critérios de inclusão:

- Portador de EM definida clínica ou laboratorialmente pelos critérios de Poser e colaboradores;
- Idade entre 18 e 50 anos no início do tratamento;
- Portadores de EM – forma definida clinicamente como “surto-remissão” ou progressiva secundária;
- Doença caracterizada como ativa pela história clínica e/ou por neuroimagem com RNM;
- Apresentação de pelo menos 2 surtos da doença antes do início do tratamento;
- Pontuação na escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≤6,5;
- Capacidade de deambular com ou sem ajuda;
- Paciente ou familiar capaz de assegurar que a adesão ao tratamento será mantida e que a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente identificada tanto pela família como pelo médico neurologista que prescreveu o imunomodulador;
- Exclusão de outras doenças que, clinicamente, possam se assemelhar à EM, utilizando também o auxílio da RNM do neuroeixo e do LCE.

Manifestações clínicas sugestivas

- Apresentação inicial entre 15 a 50 anos;

- Surto-remissão;

- Neurite óptica;

- Fenômeno de Lhermitte;

- Oftalmoplegia internuclear;

- Fadiga;

- Fenômeno de Uhthoff*.

Manifestações clínicas pouco sugestivas

- Apresentação inicial antes de 10 anos e após 60 anos;
- Progressão contínua;
- Demência precoce;
- Rrigidez;
- Déficits corticais: afasias e apraxias;
- Déficit que se desenvolve em poucos minutos.

* Fenômeno de Uhthoff é a designação para uma sensibilidade acrescida ao aumento da temperatura corpórea que leva ao agravamento da sintomatologia preeexistente. Esse fenômeno resulta do bloqueio da condução nervosa paralelo ao aumento de temperatura. Em indivíduos saudáveis, o fator de proteção da condução nervosa diminui com o aumento da temperatura. Em pacientes com EM com nervos desmielinizados, o limite de temperatura no qual se dá o bloqueio da condução nervosa é muito mais baixo. Esse é um achado muito característico da EM, mas não patognomônico. O fenômeno caracteriza-se por obscurecimento da visão decorrente do aumento da temperatura corpórea em pacientes com EM. Esse sintoma foi descrito em 1890 pelo oftalmologista alemão Wilhelm Uhthoff. Existem algumas condições associadas a esse fenômeno: exercício físico, banho, tempo quente, estresse, cansaço, alimentos ou bebidas quentes, cozinhar e outras atividades. O obscurecimento da visão tende a desaparecer quando a temperatura corpórea se normaliza, mas a redução da visão pode durar várias horas. Tem incidência elevada nos pacientes com neurite óptica desmielinizante.

Fonte: Mora, R.S.G. A interação de fatores ambientais na gênese da EM – Dissertação de Mestrado (2009)/Tillberg C.P., Sanvito W.L. e colaboradores. Esclerose Múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos. Atheneu, 2005.

O estudo de genes-alvo do sistema imune tem sido pouco esclarecedor. Polimorfismos em alguns genes de resposta imune relacionam-se com a gravidade da doença e a resposta à terapêutica imunomoduladora. A presença de HLA-DR2 aumenta muito o risco de EM. Dois estudos avaliaram pacientes com EM e transtorno bipolar comórbido e relataram uma possível associação a HLA-DR2 e HLA-DR5.

Esquema diagnóstico do painel internacional de acordo com a apresentação clínica da EM

Apresentações clínicas	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
- 2 ou mais surtos; - Evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões; - Evidência clínica objetiva de 1 lesão com história condizente de 1 ataque prévio.	Nenhum
- 2 ou mais surtos; - Evidência clínica objetiva de 1 lesão.	Disseminação espacial pela Imagem por Ressonância Magnética (IRM) ou 2 ou mais lesões à IRM e LCE positivo ou aguardar outro surto implicando outra localização
- 1 surto; - Evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões.	Disseminação temporal pela IRM ou 2º surto clínico
- 1 surto; - Evidência clínica objetiva de 1 lesão (apresentação monossintomática; SCI).	Disseminação espacial pela IRM ou 2 ou mais lesões à IRM e LCE positivo junto à disseminação temporal pela IRM ou 2º surto clínico
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primária progressiva)	- LCE positivo junto a: · Disseminação espacial (demonstrada por 9 ou mais lesões cerebrais em T2; ou por 2 ou mais lesões medulares; por 4 a 8 lesões cerebrais e 1 lesão medular); por potencial evocado visual anormal mais 4 a 8 lesões cerebrais; ou <4 lesões cerebrais e 1 medular; · Disseminação temporal pela IRM ou progressão contínua por 1 ano.

Fonte: Barkoff et al., 1997; Tinnoré et al., 2000.

Critérios de IRM para o diagnóstico da EM

- Presença de 3 dos seguintes:
 - 1 lesão gadolínio-positiva ou 9 lesões em T2 (na ausência de lesão gadolínio-positiva);
 - Pelo menos 1 lesão infratentorial;
 - Pelo menos 1 lesão justacortical;
 - Pelo menos 3 lesões periventriculares.

Fonte: Barkoff et al., 1997; Tinnoré et al., 2000.

Critérios de IRM para disseminação temporal

1ª IRM 3 meses ou mais após o evento clínico

- A lesão gadolínio-positiva é suficiente para demonstrar disseminação temporal (se fora do local do evento clínico inicial);
- Repetir IRM em 3 meses; nova lesão em T2 ou gadolínio-positiva significa disseminação temporal.

1ª IRM em menos de 3 meses após o evento clínico: repetir a IRM 3 ou mais meses depois

- Nova lesão gadolínio-positiva significa disseminação temporal;
- Se não há nova lesão gadolínio-positiva, deve-se repetir a IRM, não menos que 3 meses depois. Uma nova lesão em T2 ou gadolínio-positiva significa disseminação temporal.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Pontos	Funções
0	Exame neurológico normal
1	Sem incapacidade, sinais mínimos
2	Incapacidade mínima
3	Incapacidade moderada
4	Deambulação moderada
5	Deambulação sem auxílio por até 12 horas
6	Deambulação sem auxílio por até 300 metros; incapacidade que interfere em atividades rotineiras
7	Incapacidade de caminhar 5 metros sem auxílio
8	Essencialmente restrito ao leito
9	Restrito ao leito, o que requer cuidado permanente
10	Morto devido a EM

Falha terapêutica	Combinação de fatores clínicos que considerem a frequência de surtos, a extensão da incapacidade e os achados de imagem por RNM em paciente com adesão completa ao tratamento
Fatores clínicos	Aumento do número e gravidade dos surtos (EDSS) e piora cognitiva que interfira nas atividades da vida diária
RNM	Aumento do número de lesões em T2, em 2 ou mais RM, com intervalo de pelo menos 3 meses, demonstrando atividade inflamatória persistente da doença em pacientes com, no mínimo, 12 meses de tratamento
Imunomoduladores	Falha que pode estar relacionada a efeitos colaterais e perda da eficácia

Tratamento

Forma recorrente-remitente	Forma secundariamente progressiva	Surtos	SCI
Betainterferona-1b	Betainterferona-1b	Pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa	Betainterferona-1a
Betainterferona-1a	Mitoxantrona (forma agressiva)	Em casos resistentes a pulsoterapia, plasmaférrese ou imunoglobulina humana	Betainterferona-1b
Acetato de glatirâmer	Metotrexato (possibilidade)	--	--
Natalizumabe	--	--	--
Fingolimode oral	--	--	--

4. Diagnóstico diferencial

A - Neuromielite óptica de Devic

Diagnóstico	- Acomete nervos ópticos e medula espinal. As manifestações são mais graves do que da EM. A neurite tem pior prognóstico;
	- RNM do cérebro: sem alterações sugestivas de EM;
	- RNM de coluna: mielite costuma ter extensão superior à de 3 corpos vertebrais (mielite transversa longitudinal extensa);
	- Presença de anticorpo antiaquaporina-4 (anti-NMO).
Tratamento	- Fase aguda: metilprednisolona, 1g IV, por 3 dias consecutivos;
	- Fase crônica: metilprednisolona, azatioprina, plasmaférrese ou imunoglobulina endovenosa.

B - Encefalomielite disseminada aguda

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Doença desmielinizante, geralmente monofásica, pós-infecciosa ou vacinal, - Sinais e sintomas sistêmicos: <ul style="list-style-type: none"> · Febre (43 a 52%); · Cefaleia (45 a 58%); · Mialgias, náuseas e vômitos. - Manifestações neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> · Obnubilação e rebaixamento de consciência (85%); · Hemiparesia aguda (76%); · Ataxia (59%); · Meningismo (26 a 31%); · Déficits sensoriais são mais frequentes nos adultos; · Crises epilépticas (70%); · Mielite transversa aguda é a manifestação clínica mais comum; · 43% tem polirradiculoneurite associada. - RM de crânio com alterações desmielinizantes semelhantes às da EM: <ul style="list-style-type: none"> · Lobo frontal (100%); · Lobo parietal (93%); · Lobo temporal (53%); · Lobo occipital (40%); · Substância cinzenta cortical (80%); · Substância branca subcortical (93%); · Substância branca periventricular (60%). - LCE pode vir normal, com 30% de bandas oligoclonais.
Tratamento	Metilprednisolona, 1g IV, por 3 dias consecutivos, ou imunoglobulina intravenosa

161

Insônia e outros distúrbios do sono

Fases do sono	
Sono não REM	Fase N1 (1 a 5% do sono)
	É a transição entre o estágio de vigília e o sono.
	Fase N2 (50% do sono)
	É o estágio no qual os ritmos cardíaco e respiratório diminuem, os músculos relaxam e a temperatura do corpo cai.
Sono REM (20 a 25% do sono)	Fase N3 (20% do sono)
	É nessas fases que ocorre a liberação dos hormônios responsáveis pelo crescimento, pelo controle da saciedade, pela regulação imunológica e pela queda da pressão arterial. É chamado de sono de ondas lentas ("o corpo trabalha, e a mente descansa").
Arquitetura do sono: cada sequência de estágio não REM e REM forma um ciclo de sono. Em um sono normal, cada ciclo dura entre 90 e 120 minutos e ocorre entre 4 e 6 vezes por noite. À medida que uma pessoa dorme, o sono evolui gradualmente por todas as fases do sono não REM até chegar ao estágio REM, quando se completa o 1º ciclo do sono. Concluído esse momento inicial, o sono da maioria das pessoas volta à fase 1 e repete o ciclo.	

Média diária das necessidades de sono			
Idade	Total de horas	Sono REM	Fase 4
Recém-nascido	13 a 17	50%	25%
2 anos	9 a 13	30 a 35%	25%
10 anos	10 a 11	25%	25 a 30%
16 a 65 anos	6 a 9	25%	25%
>65 anos	6 a 8	20 a 25%	0 a 10%

Insônia

Distúrbio do sono mais frequente, caracterizado por dificuldade de conciliar o sono ou permanecer dormindo, ou uma alteração do padrão do sono que, ao despertar, faz que o indivíduo tenha a sensação de ter dormido pouco. A insônia não é uma doença, mas sim um sintoma que possui muitas causas diferentes, incluindo distúrbios emocionais e físicos e uso de medicamentos. O tempo de sono profundo é relativamente curto (fases N3), e o tempo do sono REM vai aumentando durante o sono. No entanto, esse estágio é interrompido por retornos breves ao sono leve (estágio 1). O indivíduo tem diversos microdespertares durante a noite.

Classificação da insônia

Período do sono em que ocorre	- Inicial: dificuldade em adormecer (iniciar o sono); - Intermediária: sono entrecortado com despertares frequentes (sono interrompido); - Terminal: despertar precoce.
Duração	- Transitória: algumas noites, geralmente associada a situações de conflito, tensão, luto, enfermidade, viagem aérea, procedimentos cirúrgicos; - Curta: duração inferior a 3 ou 4 semanas; - Crônica: mais de 3 ou 4 semanas de duração – apneia do sono, mioclonias noturnas, insônia psicofisiológica.
Gravidade	- Leve: frequente, mas com o mínimo de comprometimento da vida; - Moderada: diária, com comprometimento moderado, irritabilidade, ansiedade e fadiga; - Grave: diária, com comprometimento importante e sintomas mais graves (irritabilidade, ansiedade, fadiga).

Classes	Medicamentos	Posologias	Indicações
Agonistas GABA-A	Zolpidem	5 a 10mg/d por 30 dias	Insônia inicial
	Zopiclona	3,7 a 7,5mg/d	Insônia inicial/manutenção
Antidepressivos	Trazodona	50mg/d	Insônia de manutenção
	Mirtazapina	7 a 30mg/d	Insônia inicial/manutenção
	Amitriptilina	12,5 a 50mg/d	Insônia inicial/manutenção
Valepotriatos	Valeriana	250 a 500mg/d	Adjuvante durante retirada
Benzodiazepínicos	Clonazepam	0,25 a 20,0mg/d	Insônia inicial/manutenção
	Midazolam	7,5 a 15mg/d	Insônia inicial
	Estazolam	2mg/d	Insônia inicial/manutenção
Agonista melatonina	Agomelatina	25 a 50mg/d	Insônia inicial/manutenção
Anti-histamínicos	Prometazina	Não padronizada	Insônia inicial/manutenção
	Hidroxizina	Não padronizada	Insônia inicial/manutenção
Melatonina	Melatonina	Não padronizada	Insônia inicial
Antipsicóticos	Quetiapina	Não padronizada	Insônia inicial
	Olanzapina	Não padronizada	Insônia inicial

Fonte: Fiorini, VCC. Tratamento da Insônia (in Prado, GF e col., Insônia, 2011).

Hipersônia

- Menos comum que a insônia, é um distúrbio caracterizado por aumento das horas de sono, aproximadamente 25% do padrão de sono normal do indivíduo. Frequentemente se associa a problema neurológico (encefalite, meningite ou um tumor cerebral). Se a hipersônia perdura mais do que alguns dias, ela pode ser sintoma de um distúrbio psicológico (por exemplo, ansiedade ou depressão grave), uso abusivo de medicamentos hipnóticos, falta de oxigênio e acúmulo de dióxido de carbono no organismo em decorrência de uma apneia do sono ou distúrbio cerebral. As principais causas de hipersônia são:
 - Narcolepsia;
 - Apneia obstrutiva do sono;
 - Obesidade;
 - Alcoolismo;
 - Trauma crânioencefálico ou doenças neurológicas (por exemplo, esclerose múltipla);
 - Uso irregular de tranquilizantes;
 - Problemas genéticos.
- Os principais exames complementares incluem exames de sangue, tomografia de crânio, eletroencefalograma e polisomnografia. O tratamento pode ser feito com medicamentos estimulantes, antidepressivos e mudança de hábitos de vida (manter o peso corporal, parar de fumar e evitar álcool, privação voluntária do sono e refeições pesadas antes de dormir).

Narcolepsia

Distúrbio do sono crônico incomum (mais comum das hipersônias primárias), caracteriza-se por episódios incontroláveis e recorrentes de sono durante as horas normais de vigília, assim como pela cataplexia*, pela paralisia do sono** e pelas alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas. Sua fisiopatologia está relacionada à perda seletiva de 90% de neurônios hipocretinérgicos. Episódios súbitos de sono incontrolável podem ocorrer a qualquer momento. A probabilidade de um episódio de narcolepsia é maior quando o indivíduo se depara com situações monótonas, como encontros enfadonhos ou longos períodos dirigindo na estrada (risco de acidente). O tratamento é feito com modafinila, anfetaminas, efedrina, metilfenidato e dextroanfetamina.

* Perda súbita e reversível da força muscular durante a vigília.

** Incapacidade para se mover ou falar, na fase do adormecer ou despertar.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

- Definição: é o bloqueio das vias aéreas superiores durante o sono, causado pelo relaxamento excessivo dos músculos e/ou estreitamento da orofaringe, causando episódios repetitivos de apneia e hipopneia (ronco = ruído consequente da vibração dos tecidos da garganta, problema social);
- Sinais e sintomas de apneia: ronco, hipersonolência diurna, sono agitado, obesidade, irritabilidade, mudança de personalidade, depressão, baixa capacidade intelectual, arritmia cardíaca, dor de cabeça matinal e impotência sexual;
- Consequências para a mente: alterações da compreensão, alterações do alerta, estado de depressão, ansiedade, oscilações de atitudes/personalidade e alterações de aprendizado/memória;
- Consequência para o corpo: dores musculares, fadiga muscular, alterações cardiovasculares e alterações hormonais;
- Consequências em longo prazo: hipertensão, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral;
- Diagnóstico: polissonografia (índice de apneia-hipopneia superior a 5/h); raio x de cavum pode auxiliar demonstrando hipertrófia de adenóide (crianças);
- Tratamento: não usar tranquilizantes ou outros sedativos nos pacientes que roncam muito e engasgam frequentemente durante o sono. São medidas comportamentais manter o peso corpóreo, evitar dormir de barriga para cima, evitar álcool, parar de fumar, evitar privação voluntária do sono e evitar refeições pesadas antes de dormir;
- CPAP: aparelho que envia pressão positiva contínua para as vias aéreas, mantendo-as abertas, auxiliando a respiração regular.

Parassomnias

São mais frequentes em crianças, caracterizando-se pela presença de atividades físicas e sonho durante o sono e, na maioria das vezes, não são lembrados. São manifestações e comportamentos peculiares que ocorrem durante o sono e que geralmente não acarretam distúrbios do tipo sonolência diurna ou sono não reparador. Na grande maioria dos casos, não constituem anormalidade e não requerem tratamento, porém os pacientes e os familiares devem ser orientados.

Principais tipos

- Bruxismo: caracterizado pelo ranger de dentes ou apertar os dentes durante o sono; mais comum em adultos;
- Sonambulismo: comportamentos motores durante o sono, como ir ao banheiro, sentar na cama etc.;
- "Jactatio capitis nocturna": balanço rítmico da cabeça antes ou durante o sono. Muitas vezes a criança é trazida pelos pais preocupados com a gravidade por se tratar de uma manifestação alarmante. Inicia-se no 1º ano de vida e é mais comumente encontrada dos 8 aos 24 meses. Deve ser diferenciada de crise convulsiva que pode ocorrer antes do sono, porém no *jactatio capitis* o movimento rítmico é mais lento, localizado, duradouro, sempre nas mesmas condições e sem perda do tônus ou da consciência, quando antes de dormir. Quando ocorre antes do sono, não é seguido de amnésia. Eletroencefalograma mostra-se normal antes ou durante o episódio, sem alteração das frequências cardíaca ou respiratória;
- Sonilóquio: o paciente fala durante o sono, murmura ou grita sons, sílabas e frases geralmente inteligíveis;
- Terror noturno: caracteriza-se por gritos durante o sono, acompanhados de fáscies de medo ou terror, como se a pessoa estivesse vivendo algo terrível durante o sono. Durante a crise, a criança pode ter movimentos corpóreos violentos, agitação, falta de ar, sudorese, confusão, sem se recordar do episódio; não se deve confundir com mioclonia hípnica; pode ocorrer em qualquer idade, e seu início caracteriza-se por uma contração única e súbita dos músculos das pernas no início do sono, referidas pelos pais com "abalo", "solavancos", "tranco" ou "susto";
- Enurese noturna: micção involuntária durante o sono. Pode ser primária, quando persistem episódios após 5 anos de idade, ou, então, secundária, quando aparece micção noturna após a criança já estar controlando a micção por, no mínimo, 6 meses. Nesses casos, devem-se excluir lesões urológicas, neurológicas, metabólicas e psiquiátricas;
- Pesadelos: são sonhos com forte conteúdo emocional, geralmente de caráter angustiante que ocorrem durante o sono REM e levam ao despertar. Na maioria das vezes, estão relacionados com conflitos emocionais e são mais comuns em crianças. Tendem a diminuir com a idade e parecem ter um componente familiar;
- Alucinações hipnagógicas: ocorrem, em geral, no despertar ou no adormecer e caracterizam-se por alucinações visuais ou auditivas, como se o indivíduo estivesse acordado. São possíveis em indivíduos normais ou fazer parte da síndrome de narcolepsia;

Principais tipos

- Paralisia do sono: decorre de persistência da atonia após despertar do sono REM (sensação de não conseguir mover o corpo após o despertar; dura poucos minutos, porém o suficiente para trazer desconforto). Pode ocorrer esporadicamente, não constituindo anormalidade, porém pode fazer parte da síndrome de narcolepsia;
- Distúrbio comportamental do sono REM (período de sonhos): comportamento violento ou desorganizado que aparece durante o sono REM, com perda intermitente do tônus muscular com atividade motora elaborada associada aos sonhos. É mais frequente no sexo masculino e inicia-se na 6ª ou 7ª décadas de vida. A arquitetura do sono é normal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com terror noturno, sonambulismo, distonia paroxística noturna, apneia e crises epilépticas. Cerca de 80% destes pacientes evoluirão para uma doença neurodegenerativa nos próximos 20 anos (média de 8 anos), mais frequentemente, doença com corpúsculos de Lewy ou doença de Parkinson.

Síndrome das pernas inquietas (Ekbom-Willis)

- Definição (4 critérios obrigatórios):
 - Incômodo nos membros inferiores;
 - Melhora com movimentação;
 - Piora com repouso;
 - Mais intensa à noite.
- Causas:
 - Maioria: idiopática (crianças costumam ter padrão de herança autossômica dominante);
 - Secundária: deficiência de ferro cerebral, anemia ferropriva, gravidez, polineuropatias, insuficiência renal crônica.
- Diagnóstico: clínico;
- Pode ser confundida com insônia, e não costuma causar sonolência excessiva diurna;
- Consequências em longo prazo: aumento de 28% da mortalidade em homens;
- Tratamento: agonistas dopamínergicos (pramipexol e rotigotina), gabapentina, pregabalina, levodopa, opioides, psicoterapia;
- Complicação do tratamento: síndrome do aumento (*augmentation*) – piora dos sintomas, mais intensos, mais cedo e também nos membros superiores, induzidas pelo uso de medicamentos com ação dopamínérgica (mais comum com levodopa e, depois, com pramipexol ou rotigotina);
- É mais associada a outras doenças neurológicas: doença de Parkinson, mielopatias, apneia obstrutiva do sono.

Distúrbios do ritmo circadiano do sono

- Transtorno da fase atrasada do sono:
 - Dificuldade em dormir e acordar nos horários socialmente aceitáveis;
 - Provoca sonolência excessiva diurna e insônia inicial;
 - Atraso superior a 2 horas no horário “social” do sono;
 - Dificuldade em sair da cama;
 - Atrasos frequentes para compromisso matinal;
 - Normalização da qualidade do sono quando dorme em seu horário endógeno;
 - Prevalência de 2 a 10%;
 - Mais comum em adolescentes e adultos jovens;
 - Pico de incidência: 21 anos nos homens e 17 anos nas mulheres;
 - Adormecimento entre 1 e 6 da manhã;
 - Despertar no final da manhã ou no início da tarde;
 - Tratamento que envolve fototerapia e melatonina.
- Transtorno da fase avançada do sono:
 - Avanço do horário principal de sono;
 - Dificuldade em permanecer acordado até o horário desejado de deitar;
 - Despertar antes do horário desejado;
 - Quando o horário de dormir for livre, somem as queixas de sono;
 - Mais raro do que o atraso de fase;
 - 1% da população geral;
 - Afeta igualmente ambos os sexos;
 - Início por volta da meia-idade;
 - Patogênese: ritmo circadiano mais curto;
 - Queixa de sonolência excessiva diurna;
 - Mais intensa no final da tarde e início da noite;
 - Despertar precoce;
 - Sono excessivo entre 18 e 21 horas;
 - Despertar entre 2 e 5 horas;
 - Tratamento: exposição luminosa no início da noite e melatonina pela manhã.
- Jet lag:
 - Viagem por fusos horários e dessincronização do ritmo endógeno com o horário do destino;
 - Sintomas após 1 a 2 dias da chegada;
 - Fadiga, distúrbios do sono, dificuldade em manter-se alerta durante o dia, diminuição de apetite, diminuição da performance cognitiva, humor deprimido, irritabilidade e ansiedade;
 - Mais intenso quando se viaja para o oriente;
 - Idosos sofrem mais;
 - Melhora de 1,5 hora por dia ao leste e 1 hora por dia a oeste.

162

Tumores do sistema nervoso

1. Introdução

Origem	Frequência	Causas mais comuns
Metástases	50%	<ul style="list-style-type: none"> - Câncer de pulmão – 44%; - Câncer de mama – 10%; - Câncer de rim – 7%; - Câncer de trato gastrintestinal – 6%.
Primários	50%	<ul style="list-style-type: none"> - Origem meníngea (meningiomas etc.) – 40%; - Linhagem glial (astrocitoma etc.) – 35%; - Neurônios, linfócitos – 25%.



Figura 1 - Tomografia computadorizada que evidencia tumor cerebral

2. Características

Tumores	Características
Astroцитomas/oligodendrogliomas	Têm início na meia-idade, usualmente nos hemisférios cerebrais. Abrangem convulsões, perda de sensibilidade, marcha instável. O glioblastoma (antigamente, chamado de glioblastoma multiforme) é o 2º tumor cerebral primário mais comum (raramente ocorre no cerebelo). O astrocitoma é o mais maligno, com sobrevida média de 5 meses. Cefaleia, déficits neurológicos focais e sintomas de hipertensão intracraniana podem ser presentes. O tratamento dos astrocitomas consiste em exérese cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e terapia molecular. Oligodendrogloma na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) apresenta-se como massa confluinte com calcificações.

Tumores	Características
Meningiomas	São tumores benignos de crescimento lento, em adultos, com diferentes sintomas (fraqueza e dormência, convulsões, comprometimento da olfação, olhos protuberantes e alterações da visão) conforme a localização. Acometem mais a metade frontal do crânio, comprometendo a convexidade cerebral, foice cerebral e asa menor do esfenóide. São mais comuns no sexo feminino (meia-idade ou idosas) e raros na infância. Raio x simples de crânio permite avaliar o compromisso das estruturas ósseas adjacentes ao tumor com invasão tumor e hiperosteose. Tomografia computadorizada/RNM e angiografia digital cerebral permitem avaliar a vascularização do tumor.
Tumores da pineal	Mais comuns na infância, muitas vezes causam puberdade precoce e podem causar hidrocefalia e disfunção cerebral grave.
Tumores de hipófise	- A maioria é benigna, com perda de campos visuais, aumento de hormônio do crescimento, que acarreta estatura extrema (gigantismo) ou crescimento desproporcional da cabeça, do rosto, das mãos, dos pés e do tórax (acromegalia); - Aumento de corticotropina, que resulta na síndrome de Cushing; - Aumento do TRH, que acarreta hipertireoidismo.
Meduloblastoma	Trata-se do tumor cerebral maligno pediátrico mais comum, com pico de incidência na 1ª década de vida. Sua localização na fossa posterior predispõe a hidrocefalia precoce. Ocorre exclusivamente no cerebelo (presença de sinais de disfunção do cerebelar progressiva). A recorrência é comum, e recomendam-se tratamento cirúrgico e radioterapia. A sobrevida é de 50% em 10 anos.
Neurinoma do acústico	O termo "schwannoma vestibular" tem sido proposto como a denominação de escolha, com maior incidência no sexo feminino na 4ª década de vida. Pelo menos 95% são unilaterais; na neurofibromatose tipo 2, são bilaterais. Os sintomas são zumbido, perda auditiva neurosensorial e dificuldades de equilíbrio.
Linfoma do sistema nervoso central	Pode apresentar-se com paralisias múltiplas dos nervos cranianos e estar relacionado à AIDS. O diagnóstico diferencial é feito com neurotoxoplasmosse. Tem boa resposta com corticoterapia e radioterapia, porém o prognóstico não é bom, devido à alta taxa de recorrência (78%).

A - Glioblastoma

- **Idade média:** 50 a 60 anos;
- **Incidência:** 45 a 50% dos gliomas;
- **Localização:** qualquer região do sistema nervoso central. Há predominância nos hemisférios cerebrais (40% frontal, 25% temporal, 25% parietal) e, ocasionalmente, no corpo caloso (glioma "em asa de borboleta"). É menos comum nos núcleos profundos e no tronco cerebral;
- **Apresentação:** sintomas de aumento da pressão intracraniana (86% dor de cabeça, 45% náuseas e vômitos) mais comum que nos *low grade*. Alterações do estado mental (47%) e déficit motor (44%) também são comuns. Convulsões estão presentes em aproximadamente 32%;
- **Tratamento:** ressecção cirúrgica. Radioterapia pós-operatória independente da extensão da ressecção; quimioterapia, reoperação na recidiva, braquiterapia intersticial e radioterapia são tratamentos de opção;
- **Resultados:** sobrevida média de 4 meses após cirurgia, de 9 a 25 meses com cirurgia mais radioterapia e de 10 meses com cirurgia mais radioterapia e quimioterapia. Reoperação e/ou braquiterapia intersticial em pacientes selecionados podem aumentar a sobrevida por 9 a 12 meses. Dez por cento podem sobreviver 2 anos e 5,5% por até 5 anos;
- **Comentários:** fatores prognósticos incluem idade do paciente, estado funcional e tamanho do tumor após ressecção e radioterapia. Alguns autores defendem somente biópsia e tratamento e terapia adjuvante para tumores supratentoriais de alto grau.

B - Tumores do sistema nervoso central: distribuição e diagnóstico diferencial

Regiões intracranianas	Tumores da idade adulta	Tumores da infância e da adolescência		
Hemisférios cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitoma anaplásico; - Astrocytoma; - Glioblastoma; - Meningioma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma metastático; - Oligodendroglioma; - Ependimoma; - Linfoma; - Sarcoma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitoma anaplásico; - Astrocytoma; - Ependimoma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ependimoma; - Tumor embriológico; - Tumor de células ganglionares.

Regiões intracranianas	Tumores da idade adulta		Tumores da infância e da adolescência	
Ventrículo lateral	- Ependimoma; - Meningioma; - Subependimoma.	Papiloma do plexo coroide	- Ependimoma; - Papiloma do plexo coroide.	- Células gigantes subependimárias; - Astrocytoma.
III ventrículo	Cisto coloide	Ependimoma	Ependimoma	Tumor do plexo coroide
Periterceiro ventrículo	- Astrocytoma anaplásico; - Astrocytoma; - Glioblastoma.	- Oligodendrogioma; - Ependimoma; - Astrocytoma pilocítico.	Astrocytoma pilocítico	--
Região da pineal	Neoplasia de células germinativas	- Tumor parenquimal; - Glioma.	Neoplasia de células germinativas	Tumor parenquimal
Nervo óptico e quiasma	Meningioma	Astrocytoma	Astrocytoma	--
Hipófise e região selar	- Adenoma de hipófise; - Craniofaringioma; - Meningioma.	Neoplasia de células germinativas	- Craniofaringioma; - Neoplasia de células germinativas.	Adenoma de hipófise
Corpo caloso	- Astrocytoma anaplásico; - Astrocytoma.	- Glioblastoma; - Oligodendrogioma; - Lipoma.	- Astrocytoma anaplásico; - Astrocytoma.	- Oligodendrogioma; - Lipoma.
Tronco cerebral	- Astrocytoma anaplásico; - Astrocytoma.	Glioblastoma	- Astrocytoma anaplásico; - Astrocytoma.	Glioblastoma
Ângulo pontocerebelar	- Acústico schwannoma; - Meningioma.	- Cisto epidermoide; - Papiloma do plexo coroide.	Ependimoma	--
Cerebelo	- Hemangioblastoma; - Carcinoma metastático.	- Astrocytoma; - Meduloblastoma.	- Astrocytoma; - Meduloblastoma.	Cisto dermoide
IV ventrículo	- Ependimoma; - Subependimoma.	Papiloma do plexo coroide	Ependimoma	Papiloma do plexo coroide
Região do forame magno	Meningioma	Neurilemoma (schwannoma)	--	--
Região medular	- Ependimoma; - Astrocytoma; - Hemangioblastoma; - Meningioma.	- Neurilemoma (schwannoma); - Neurofibroma; - Paraganglioma.	--	--

Tumores raquimedulares			
	Extradurais (55%)	Intradurais extramedulares (40%)	Intradurais intramedulares (5%)
Origem	- Tecidos fora do saco tecal: - Corpos vertebrais; ou - Tecidos epidurais. - Podem ser benignos ou malignos.	Leptomeninges (meningioma) ou raízes medulares (schwannoma) correspondentes a 80 a 90% dos casos	Tecido medular invadido e destruído comprimindo tratos da medula (as lesões evoluem de dentro para fora da medula)
Quadro clínico	- Dor irradiada ou não (mais característica); - Sintomatologia tende a ser simétrica; - Compressão medular; - Acomete raízes nervosas, ossos ou meninges; - No caso de metástases, a dor noturna é o achado mais frequente. Há déficit neurológico progressivo e presença de fraturas patológicas.	- Dor noturna e progressiva que melhora quando o paciente fica em pé; - Sintomatologia que tende a ser assimétrica; - Dor radicular que pode comprometer a medula; - Déficits motores e sensitivos.	- Acometimento primário da sensibilidade; - Compromisso do trato piramidal (corticospinal), levando a paralisia abaixo do nível da lesão; - Sinais que tendem a ser simétricos.

Tumores raquimedulares			
	Extradurais (55%)	Intradurais extramedulares (40%)	Intradurais intramedulares (5%)
Etiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Metástases (70% coluna torácica) ósseas são mais frequentes (40%). Tumores primários são: de pulmão, mama, próstata, trato gastrointestinal, melanoma e linfoma; - Cisto ósseo aneurismático; - Granuloma eosinofílico; - Lipomatose epidural; - Angiolipoma; - Cistos sinoviais; - Cisto aracnóideo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores da bainha nervosa: <ul style="list-style-type: none"> - Neurinoma (mais comum); - Neurofibroma. - Meningioma; - Cisto epidermoide; - Cisto dermoide. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ependimoma (mais comum em adultos – 60%); - Astrocytoma baixo grau (mais comum em crianças – 30%); - Hemangioblastoma (1 a 5%); - Lesões intramedulares não neoplásicas.
Tratamento	<p>Das metástases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicamentoso; - Biópsia guiada por tomografia (diagnóstico histológico); - Radioterapia; - Cirurgia (de emergência quando déficit neurológico em evolução; bloqueio medular >80%); - Restabelecer função neurológica e relação anatômica e biomecânica; - Quimioterapia. 	<p>Cirúrgico, independente da duração da sintomatologia, apesar da característica da benignidade no exame de imagem</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cirúrgico com ou sem expansão extradural; - Planejamento da cirurgia depende do tamanho, da localização e do compromisso ósseo.

Observação: indicação de cirurgia para tumores: compressão medular, déficit neurológico progressivo, tumores sem diagnóstico histológico, coluna instável – fratura por compressão com colapso, falta de resposta a radioterapia e recidiva tumoral.

163

Psicologia médica

1. Introdução

Psicologia Médica é o ramo da Medicina que estuda as relações médico-paciente e as ações psicológicas na prática médica em geral e tem, como seu campo interdisciplinar específico, a Psicologia.

2. Transferência e contratransferência

A transferência e a contratransferência são uma forma de projeção típica da relação entre paciente e médico, podendo ter implicações positivas ou negativas nessa relação e repercussões no processo terapêutico.

- **Transferência:** são projeções relacionadas às reações emocionais do paciente, dirigidas ao médico, com base nos conflitos infantis do primeiro com relação às figuras paterna e materna;
- **Contratransferência:** são sensações, sentimentos e percepções que brotam no médico, emergentes do relacionamento terapêutico com o paciente e dos seus conflitos inconscientes.

3. Inconsciente

Conceito criado por Freud para sustentar a hipótese de que a causa de doenças mentais poderia ser de origem psicológica e não orgânica. Para explicá-lo, ele faz uma comparação da mente a um *iceberg*, no qual a parte visível corresponde ao consciente e a parte submersa ao inconsciente.

4. Id, ego e superego

- **Id:** representação dos pensamentos mais instintivos, perversos e primitivos;
- **Ego:** intermediador do Id e do superego, responsável pela alternância das necessidades primitivas e crenças éticas e morais;
- **Superego:** parte que se contrapõe ao id, representando os pensamentos morais e éticos internalizados.

5. Eros e Tanatos

Segundo Freud, são energias inatas que influenciam a relação entre as 3 partes da mente.

- **Eros:** pulsão sexual com tendência à preservação da vida;
- **Tanatos:** pulsão da morte, da destruição da vida.

164

Introdução à Psiquiatria

1. Introdução

Quanto ao psiquismo, deve-se seguir um roteiro básico de observação:

- Apresentação refere-se à impressão geral que o paciente causa ao entrevistador; comprehende:
- Aparência;

- Atividade psicomotora;
- Comportamento e atitude para com o entrevistador;
- Atividade verbal e linguagem;
- Estado de consciência;
- Atenção espontânea e voluntária;
- Orientação auto e alopsíquica;
- Afetividade: humor, tônus afetivo;
- Sensopercepção: ilusões, alucinações;
- Pensamento: alteração de forma, curso e conteúdo;
- Memória de curto e longo prazos;
- Vontade e pragmatismo;
- Inteligência: raciocínio e abstração;
- Crítica de seu estado; planos para o futuro.

2. Alterações psicopatológicas mais comuns

Função/ síndrome	Orgânica (delirium)	Demencial	Depressiva	Maníaca/ hipomaníaca	Ansiosa	Psicótica
Consciência	Rebaixada	Preservada	Preservada	Preservada	Preservada	Preservada
Atenção voluntária	Reduzida	Prejudicada	Reduzida	Reduzida	Prejudicada	Variável
Atenção espontânea	Reduzida	Prejudicada	Reduzida	Aumentada	Aumentada	Variável
Memória	Prejudicada	Prejudicada/ confabulações	Prejudicada	Prejudicada	Variável	Preservada
Orientação	Desorientado	Desorientado	Orientado	Variável	Orientado	Variável
Pensamento (conteúdo/forma)	Confuso	Empobrecido	Negativo e lento	Exaltado e acelerado	Variável	Desorganizado e delirante, em geral
Linguagem (conteúdo/forma)	Empobrecida	Empobrecida	Negativa e lenta	Logorreia/pres-são de discurso	Pressão de discurso/preocupações	Desorganizada e delirante, em geral
Afeto e humor	Variável	Variável	Triste e deprimido	Alegre (ou irritado) e exaltação	Ansiedade, medo, preocupações	Variável ou humor delirante
Sensopercepção	Possíveis alucinações	Possíveis aluci-nações	Alucinações em casos graves	Alucinações em casos graves	Sem alterações	Alucinações variadas, em geral
Juízo e crítica	Prejudicados	Variáveis	Preservados (delírios, se grave)	Variáveis (delírios, se grave)	Preservados	Delirantes
Psicomotricidade	Variável	Variável	Lentificação	Aceleração	Inquietação	Variável

Fonte: Barros, D.M. Entrevista psiquiátrica e exame psíquico. In: Cavalcanti, E.F.A. e Martins, H.S. Clínica Médica: dos Sinais e Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Manole, 2007.

- **Alucinação:** é a percepção real de um objeto inexistente, ou seja, sem um estímulo externo. Dizemos que a percepção é real, tendo em vista a convicção inabalável que a pessoa manifesta com relação ao objeto alucinado, portanto só será real para a pessoa que está alucinando. As alucinações podem manifestar-se também por meio de qualquer um dos 5 sentidos, sendo as mais frequentes as auditivas e as visuais. O fenômeno alucinatório se diferencia da ilusão no que tange à existência de estímulo externo, já que na alucinação não há estímulo e, na ilusão, o estímulo é percebido de forma deformada, ou, em uma simplificação, a ilusão é um "engano" dos sentidos;
- **Delírio:** é um juízo patologicamente falso da realidade. Esse falso juízo deve apresentar 2 características:
 - Como uma convicção subjetivamente irremovível e uma crença absolutamente inabalável;
 - Ser impenetrável e incompreensível para o indivíduo normal, bem como impossível de sujeitar-se às influências de quaisquer correções, por meio da experiência ou da argumentação lógica.

165

Transtornos mentais orgânicos

1. Introdução

Este agrupamento comprehende uma série de transtornos mentais reunidos, tendo em comum uma etiologia demonstrável, como doença ou lesão cerebral, ou outro comprometimento que possa levar a disfunção cerebral. Ocorre o comprometimento das funções cognitivas (memória, linguagem, atenção), por vezes precedido por deterioração do controle emocional, do comportamento social ou da motivação. Neste capítulo, serão discutidos o *delirium* e a sua diferenciação com a demência.

2. Delirium

A - Definição

Delirium, ou estado confusional agudo, é uma síndrome clínica caracterizada por rebaixamento súbito do nível de consciência; comprometimento da atenção; distúrbios da percepção (distorções, ilusões e alucinações) e da capacidade de compreensão e de abstração; delírios pouco estruturados e fugazes; déficit de memória de fixação; relativa preservação da memória remota; desorientação (mais comumente no tempo); comprometimento da atividade psicomotora (aumento ou redução); alteração do ciclo sono-vigília; transtornos emocionais (depressão, ansiedade, medo, irritabilidade, euforia, apatia, perplexidade). Os sintomas têm início abrupto e flutuação ao longo do dia, tendendo a piorar à noite. Sua duração é limitada, em geral de dias ou semanas; desaparecem quando o fator de causa é identificado e tratado.

B - Epidemiologia

Transtorno bastante frequente, principalmente entre pacientes internados. Acomete cerca de 30% dos indivíduos em unidades cirúrgicas de tratamento intensivo e em unidades cardíacas de cuidados intensivos, bem como 40 a 50% daqueles que estão se recuperando de cirurgias por fraturas de quadril.

C - Etiologia

Causas extracranianas

Infecções, transtornos metabólicos, desequilíbrio eletrolítico, estados pós-operatórios, trauma

Causas intracranianas

- Infecções, meningite, encefalite, sequelas de traumatismo craniano;
- Abstinência de substância;
- Medicamentos;
- Toxinas.

D - Diagnóstico

Deve-se tentar encontrar a causa-base, o foco principal do manejo. Deve-se fazer um exame físico completo. Exames complementares podem ser solicitados de acordo com a suspeita clínica, como:

Exames básicos

- Hemograma com diferencial de leucócitos;
- Eletrólitos;
- Índices renais e hepáticos;
- Glicemia;
- Testes de função da tireoide;
- Teste sorológico para sífilis;

Exames básicos
- Teste sorológico para HIV;
- Análise de urina;
- Eletrocardiograma;
- Eletroencefalograma;
- Raio x de tórax;
- Triagem de drogas no sangue e na urina.

Exames adicionais
- Cultura de sangue, urina e liquor;
- Concentração de ácido fólico, B12;
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética do cérebro;
- Punção lombar e exame do liquor.

E - Diagnósticos diferenciais

- Na demência, o curso é mais lento e insidioso, e não há rebaixamento do nível de consciência. As 2 condições podem coexistir;
- Mania ou outro transtorno psicótico, em que o paciente também apresenta alucinações, delírios, pensamento desorganizado e agitação, mas não tem alteração da consciência;
- Depressão, que se confunde, sobretudo, com o subtipo sonolento de *delirium* – lentificação psicomotora.

	<i>Delirium</i>	Demência
Início	Súbito, agudo	Insidioso
Duração	Curta	Progressiva
Consciência	Flutuante	Preservada
Percepção	Alucinações comuns	Alucinações raras
Memória	Memória recente prejudicada	Memórias recente e remota prejudicadas
Pensamento	Desorganizado	Diminuído
Sono	Perturbado	Menos perturbado
Reversibilidade	Frequente	Rara

F - Tratamento

O tratamento da condição médica que induz à agitação é primário. Posteriormente, se necessário, deve-se sedar com neuroléptico de alta potência e baixa interferência em parâmetros vitais – haloperidol (Haldol®), 5mg IM, a cada 30 minutos, até que se obtenha sedação, com possibilidade de dose máxima entre 45 e 100mg em 24 horas.

Mantém-se aproximadamente metade da dose inicialmente eficaz, com redução progressiva à medida que os sintomas remitem. Em idosos, a dose deve ser menor – 1mg VO, a cada 12 horas. Para manutenção, os antipsicóticos atípicos são uma boa escolha: risperidona 1mg/d e olanzapina 5mg/d. Quando se trata de *delirium tremens*, o tratamento deve ser realizado com benzodiazepínico.

166

Transtornos mentais decorrentes de substâncias psicoativas

1. Conceitos gerais

A - Substância psicoativa ou droga

Trata-se de qualquer substância que altere o comportamento do usuário, induzindo-o a usá-la novamente. São classificadas, de acordo com os efeitos que causam no cérebro, em depressoras (álcool, inalantes, opioides), estimulantes (cocaína, nicotina e anfetamina) e alucinógenas (LSD).

B - Abuso de substâncias

- Padrão mal adaptativo de uso, manifestado por consequências significativamente danosas e recorrentes, relacionadas ao uso repetido da substância;
- Fracasso repetido em cumprir obrigações importantes;
- Uso repetido em situações nas quais se apresentem perigo físico, problemas legais, sociais e interpessoais;
- Esses problemas devem ser recorrentes (com recaídas) por um período de 12 meses.

A diferença entre a dependência de uma substância e o seu abuso diz respeito à tolerância (aumento na quantidade consumida), à abstinência (crise por falta da substância) ou a um padrão de uso compulsivo, quando há dependência (psicológica).

Há persistência no uso da substância a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas, como dano ao fígado por excesso de álcool, depressão consequente a período de consumo excessivo da substância ou comprometimento cognitivo relacionado à droga.

C - Dependência

- Forte desejo ou compulsão para consumir a substância;
- Padrão de uso repetido;
- Dificuldade no controle do consumo da substância (início, término ou níveis de consumo);
- Estado de abstinência fisiológica quando o uso cessou ou foi reduzido (sintomas de abstinência ou uso da substância para aliviá-los);
- Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;
- Abandono progressivo de prazeres ou de interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento do tempo necessário para obter ou tomar a substância psicoativa ou para recuperar-se dos seus efeitos;
- Síndrome de abstinência:
 - É uma alteração comportamental mal adaptativa, com elementos fisiológicos e cognitivos, que ocorre quando as concentrações de uma substância no sangue e nos tecidos declinam em um indivíduo que manteve uso intenso e prolongado dela.

D - Intoxicação

Desenvolvimento de uma síndrome reversível específica à substância em virtude da recente ingestão ou exposição a ela.

Agentes tóxicos	Antídotos específicos
Anticolinérgicos (atropina, ADT)	Fisostigmina
Anticolinesterásico (organofosforados)	Atropina
Benzodiazepínicos	Flumazenil
Cianeto	Nitrito de sódio, tiossulfato de sódio
Metanol	Etanol
Opioide	Naloxona

2. Álcool

A - Intoxicação

Ocorrem alteração da fala (fala arrastada), descoordenação motora, instabilidade no andar, nistagmo horizontal e prejuízos na memória e na atenção; estupor ou coma nos casos mais extremos.

Considera-se dependência alcoólica quando um indivíduo apresenta problemas decorrentes do uso de álcool durante 1 ano e preenche 3 dos seguintes critérios: tolerância ao álcool, sinais de abstinência, beber geralmente mais do que o planejado – há persistente desejo de voltar a beber ou incapacidade de interromper o uso –, emprego de muito tempo para a obtenção da bebida ou recuperação do efeito e persistência na bebida, apesar dos problemas e dos prejuízos gerados.

B - Abstinência alcoólica

A síndrome de abstinência compreende o conjunto de sinais e sintomas observados nos indivíduos que interrompem o uso de álcool após um longo e intenso uso. As formas mais leves de abstinência apresentam-se com tremores, aumento da sudorese, aceleração do pulso, insônia, náuseas e vômitos e ansiedade depois de 6 a 48 horas desde a última bebida. A síndrome de abstinência leve limita-se aos tremores, à insônia e à irritabilidade. Torna-se mais perigosa com o surgimento do *delirium tremens*.

Graus da síndrome de abstinência	
Grau I	Ansiedade, irritabilidade
Grau II	Grau I e alucinações
Grau III	Grau II e convulsões
Grau IV	<i>Delirium tremens</i>

C - Tratamento

a) Reposição vitamínica

Tiamina intramuscular nos primeiros 7 a 15 dias; após esse período, a via é oral. Doses de 300mg/d de tiamina são recomendadas a fim de evitar a síndrome de Wernicke. A administração dessa vitamina deve sempre preceder a de glicose.

b) Benzodiazepínicos (BDZs)

Diazepam 20mg/d VO, com retirada gradual ao longo de 1 semana; nos casos de hepatopatias graves, lorazepam 4mg/d VO, com retirada gradual em 1 semana.

D - Complicações

a) Convulsões

A maioria das crises é do tipo tônico-clônica generalizada. As crises convulsivas são uma manifestação relativamente precoce da abstinência. Mais de 90% ocorrem até 48 horas após a interrupção do uso de álcool (pico entre 13 e 24 horas) e estão associadas a evolução para formas graves de abstinência. Cerca de 1/3 dos pacientes que apresentam crises evoluem para *delirium tremens* se não há tratamento. Em 40% dos casos, as crises ocorrem isoladamente. Nos pacientes que apresentam mais de 1 crise, ocorrem geralmente em número limitado. O diazepam (ou um BDZ de ação longa) é a medicação de escolha, na dose de 10 ou 20mg VO. O uso intravenoso é especialmente indicado durante os episódios convulsivos.

b) Delirium tremens

Forma grave de abstinência, geralmente iniciada entre 1 e 4 dias após a interrupção do uso de álcool, com duração de até 3 ou 4 dias. Caracteriza-se por rebaixamento do nível de consciência, com desorientação, alterações sensoperceptivas, tremores e sintomas autonômicos (taquicardia e elevação da pressão arterial e da temperatura corpórea). Doses elevadas de BDZ são necessárias, mas o uso associado de neurolepticos geralmente é indicado. O tratamento farmacológico inclui diazepam, 60mg/d (ou lorazepam, até 12mg/d, em casos de hepatopatia grave), e haloperidol, 5mg/d.

E - Efeitos crônicos

a) Wernicke-Korsakoff (síndrome amnésica)

Caracteriza-se por descoordenação motora, movimentos oculares rítmicos como se o paciente estivesse lendo (nistagmo) e paralisia de certos músculos oculares, provocando algo parecido com o estrabismo em pessoas que antes não apresentavam nenhum sintoma. Além desses sinais neurológicos, o paciente pode estar em confusão mental ou, se com a consciência clara, apresentar prejuízos evidentes na memória recente. Esse quadro deve ser considerado emergência, pois requer imediata reposição da vitamina B1 (tiamina) para evitar agravamento. Os sintomas neurológicos citados são rapidamente revertidos com a reposição da tiamina, mas o déficit da memória pode tornar-se permanente.

b) Síndrome demencial alcoólica

Semelhante à demência propriamente dita, como a de Alzheimer. O uso intenso e prolongado do álcool, mesmo sem a síndrome de Wernicke-Korsakoff, pode provocar lesões difusas no cérebro, prejudicando, além da memória, a capacidade de julgamento e de abstração de conceitos. A personalidade pode alterar-se, e o comportamento geral fica prejudicado.

3. Cocaína

A - Mecanismo de ação

Ocorre um bloqueio da recaptura de dopamina, aumentando tal substância na fenda sináptica. Acontece, então, aumento da transmissão de estímulos, da sensibilidade e do número de receptores. A dopamina aumenta a atividade psicomotora, induz a comportamentos estereotipados e reduz o consumo de alimentos, além de estar relacionada aos centros límbicos, responsáveis pelo prazer.

B - Intoxicação

Sintomas mais comuns
- Aceleração do ritmo cardíaco;
- Dilatação da pupila, tornando mais difícil a permanência em ambientes claros;
- Elevação da pressão arterial;
- Calafrios, náuseas e vômitos;
- Euforia, bem-estar, aumento da autoestima e diminuição do apetite;
- Agitação psicomotora, irritabilidade, hipervigilância e comportamentos estereotipados;
- Dores musculares, diminuição da capacidade respiratória e arritmias cardíacas;
- Possibilidade de desencadear ansiedade crescente, apreensão e desconfiança, a qual pode se intensificar até o surgimento de ideias delirantes e alucinose;
- Possibilidade de uma dose alta desencadear quadro de overdose, ou seja, falência de 1 ou mais órgãos, com alto risco de morte, apresentando sintomas como agitação psicomotora, arritmia cardíaca, angina ou infarto agudo do miocárdio (por espasmos coronarianos), acidente vascular cerebral e convulsões.

C - Dependência e fissura

A interrupção do uso contínuo de cocaína é, geralmente, seguida por uma crise conhecida como fissura, na qual a exaltação dá lugar a apreensão, depressão profunda, sonolência e diminuição da energia. A fissura pode durar até 10 semanas, sendo frequentes as recaídas.

D - Efeitos em longo prazo

Com o uso crônico da droga, ocorrem diminuição dos níveis de monoaminas e sensibilização do sistema nervoso central, relacionadas ao aparecimento de fissura, convulsões e sintomas psicóticos paranoides nos usuários. Entre as grávidas que usam cocaína, foram descritos efeitos teratogênicos (provocam malformações no feto), incluindo anormalidades do trato urinário e deformidade dos membros. A cocaína está relacionada ao acidente vascular cerebral e ao infarto agudo do miocárdio em jovens.

E - Tratamento

Tratam-se basicamente sintomas depressivos, ansiosos ou psicóticos produzidos pela droga ou pela falta dela. O tratamento é sintomático e de manutenção; na psicose cocaínica, aplica-se haloperidol (5mg IM ou VO, 6/6h) ou tioridazina (25 a 50mg, 8/8h).

4. Cannabis (maconha)

Têm sido muito estudados os prejuízos permanentes que a maconha pode causar após o uso pesado durante muito tempo (mais de 10 anos). Os achados não são conclusivos; não foi possível, por enquanto, confirmar nem descartar efeitos como a síndrome amotivacional (indivíduo apático, sem persistência em seus objetivos), embora ela se manifeste em muitos usuários.

A maioria dos usuários não se torna dependente, e uma minoria desenvolve uma síndrome de uso compulsivo da droga. Na falta desta, os sintomas são irritabilidade, insônia, tremores, visão turva e incoordenação dos movimentos.

5. Opioides

Opióide é o termo designado para qualquer substância (endógena ou sintética) que tenha similaridade à morfina. São elas: heroína, ópio, morfina, codeína, metadona, fentanila e meperidina. Compõem a tríade clássica da intoxicação: coma, pupilas “em ponta de alfinete” e depressão respiratória. É uma emergência, devendo-se garantir suporte à vida e medicar o paciente com naloxona (antagonista opióide). A tolerância desenvolve-se rapidamente, porém os sintomas de abstinência ocorrem somente com o uso crônico e a parada abrupta.

Na falta da droga, ocorrem sudorese, midriase, ansiedade e fissura, lacrimejamento, rinorreia, tremores, diarreia, náusea e vômitos, dor muscular e nas articulações, taquicardia, aumento da pressão arterial, calafrios e insônia.

6. Inalantes

Ocorrem euforia, desinibição, zumbidos, ataxia, risos imotivados e fala pastosa. Com doses mais altas, podem ocorrer arritmia cardíaca, depressão do sistema nervoso central com convulsões, coma e morte.

Não há evidências de tolerância ou abstinência. As principais complicações crônicas são atrofias cortical e cerebelar, insuficiência renal crônica e hepatite tóxica.

São exemplos de inhalantes cola, esmalte, éter, tiner, acetona etc.

7. Sedativos e hipnóticos (benzodiazepínicos)

A abstinência tem início de 2 a 10 dias após a interrupção do uso. Podem ocorrer irritabilidade, insônia, tremores, sudorese, palpitação, cefaleia, dores musculares e déficits de memória. Os BDZs não são indicados por períodos prolongados, devendo-se diminuir gradualmente a sua dosagem até a retirada do medicamento.

8. Alucinógenos

São substâncias naturais (cogumelos) e sintéticas (LSD) que causam alucinações e perda de contato com a realidade. Os principais efeitos ocorrem no sistema serotoninérgico. A tolerância desenvolve-se rapidamente, mas não existe dependência ou abstinência.

Mesmo com pouco ou único uso, pode haver o fenômeno de *flashback* (alucinações dias após a ingestão), transtorno psicótico prolongado e *bad trip* (pânico, depressão e comportamento suicida).

9. Anfetaminas

A mais conhecida é a metanfetamina (MDMA), ou *ecstasy*. Mas as anfetaminas também podem ser utilizadas para o tratamento de doenças psiquiátricas, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

A pessoa sob sua ação tem insônia, inapetência, sente-se cheia de energia e fala mais rápido. A pessoa que toma anfetaminas é capaz de executar uma atividade qualquer por mais tempo, sentindo menos cansaço. Este só aparece horas mais tarde, quando a droga já foi eliminada pelo organismo; se nova dose é tomada, as energias voltam, embora com menos intensidade. Os sinais físicos ficam também muito evidentes: midriase acentuada, pele pálida (devido à contração dos vasos sanguíneos) e taquicardia. Essas intoxicações são graves, e a pessoa geralmente precisa ser internada até a desintoxicação completa. Às vezes, durante a intoxicação, a temperatura aumenta muito, e isso é bastante perigoso, pois pode levar a convulsões.

A fissura chega a atingir quase 90% dos usuários. A pessoa sente uma grande falta de energia (astenia), ficando bastante deprimida, ansiosa e agitada.

10. Nicotina

A nicotina age como um agonista nicotínico de receptores de acetilcolina. Na intoxicação, podem ocorrer cefaleia, náuseas e tontura. Na falta da substância, ocorrem humor disfórico ou deprimido, insônia, irritabilidade, ansie-

dade, inquietação, dificuldade de concentração. Dentre as perturbações físicas, ocorrem diminuição da frequência cardíaca e aumento do apetite e do peso. A avaliação global do paciente e do grau de dependência à nicotina é fundamental para estabelecer um planejamento terapêutico na cessação do tabagismo. Recomenda-se o tratamento farmacológico para todo fumante acima de 18 anos, com consumo maior do que 10 cigarros/dia, sendo essa uma medida efetiva para cessação do tabagismo.

Verifica-se o grau de interesse do paciente em parar de fumar, de acordo com o modelo que o classifica em fases motivacionais comportamentais: fase pré-contemplativa (não quer parar de fumar), contemplativa (pensa em parar de fumar), ativa (preparado para iniciar tratamento), de manutenção e de recaída (voltou a fumar).

Deve-se avaliar o grau de dependência à nicotina por meio do questionário de tolerância de Fagerström, saber sobre experiência pregressa com fármacos para tabagismo e considerar a presença de comorbidades. A prescrição deve considerar todos esses aspectos acrescidos das contraindicações, efeitos colaterais e precauções para o uso.

Para tratamento, podem ser usados:

- Adesivos de nicotina: 21mg, 14mg, 7mg em 24 horas e 15mg, 10mg, 5mg em 16 horas. A dose deve ser prescrita considerando consumo médio de cigarros/dia, variando de 14 a 21mg/d, com o objetivo de controlar os sintomas de abstinência, podendo aumentar a dose a critério médico;
- Goma de nicotina ou pastilhas: 4 e 2mg. Fumantes de 25 cigarros ou mais devem utilizar gomas ou pastilhas de 4mg e fumantes de menos de 25 cigarros/dia devem utilizar gomas de 2mg. As gomas devem ser consumidas a cada 1 ou 2 horas ao longo de 6 semanas, com redução do consumo progressiva até a 14ª semana;
- Bupropiona: comprimidos de 150mg de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada. Iniciar com 150mg, 1 vez ao dia. No 4º dia, prescrever 150mg, 2 vezes. Prescrever usualmente por 12 semanas;
- Vareniclina: comprimidos de 0,5 e 1mg de tartarato de vareniclina. Iniciar com 0,5mg, 1 vez ao dia. No 4º dia, prescrever 0,5mg, 2 vezes ao dia. No 7º dia, prescrever 1mg, 2 vezes ao dia. Prescrever por 12 ou 24 semanas;
- A terapia com bupropiona e vareniclina não requer cessação imediata do tabagismo. Recomenda-se a interrupção do tabagismo a partir do 8º dia após o início desses medicamentos. Embora não tenham aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento do tabagismo e provoquem muitos efeitos colaterais, existe evidência científica de que a nortriptilina e a clonidina sejam superiores ao placebo no tratamento do tabagismo, podendo contribuir em situações em que não se podem utilizar os medicamentos considerados de 1ª linha já mencionados.

Questionário de tolerância de Fagerström

Fumante?

Sim ()

Não ()

1 - Quanto tempo, depois de acordar, você fuma o seu 1º cigarro?

- Após 60 minutos (0 ponto);
- 31 a 60 minutos (1 ponto);
- 6 a 30 minutos (2 pontos);
- Nos primeiros 5 minutos (3 pontos).

2 - Você encontra dificuldades em evitar o fumar em lugares onde é proibido, como, por exemplo, igrejas, local de trabalho, cinemas, *shoppings* etc.?

- Não (0 ponto);
- Sim (1 ponto).

3 - Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?

- Qualquer um (0 ponto);
- O primeiro da manhã (1 ponto).

4 - Quantos cigarros você fuma?

- 10 ou menos (0 ponto);
- 11 a 20 (1 pontos);
- 21 a 30 (2 pontos);
- 31 ou mais (3 pontos).

5 - Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?

- Não (0 ponto);
- Sim (1 ponto).

6 - Você fuma mesmo estando doente a ponto de ficar acamado a maior parte do dia?

- Não (0 ponto);
- Sim (1 ponto).

Pontuação: 0-2 muito baixa; 3-4 baixa; 5 médio; 6-7 elevada e 8-10 muito elevada.

167

Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos

1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma perturbação que dura, pelo menos, 6 meses e inclui no mínimo 1 mês de sintomas da fase ativa (isto é, 2 ou mais sinais, como delírios, alucinações, discurso desorganizado ou catatônico e sintomas negativos).

A - Histórico

Em 1896, Emil Kraepelin cunhou o termo *dementia praecox* para uma doença que tendia a começar relativamente cedo e a produzir um prejuízo claro e persistente em aspectos das funções cognitivas e comportamentais. Em 1908, Eugen Bleuler modificou o termo para esquizofrenia (do grego *schizo* – cindido – e *phrén* – mente) e identificou os 4 “As” bleurianos: Associações (dissociações) no processo do pensamento, Ambivalência, Autismo e Afeto embotado.

B - Prevalência e curso

Cerca de 1% da população é acometida pela doença, geralmente iniciada antes dos 25 anos e sem predomínio em qualquer camada sociocultural. A idade de início pode ter importância tanto fisiopatológica quanto prognóstica. Os indivíduos com início precoce são mais frequentemente do sexo masculino e têm pior prognóstico. Parece não haver nenhuma diferença na prevalência entre homens e mulheres.

C - Padrão genético

Os parentes biológicos em 1º grau de indivíduos com esquizofrenia têm risco 10 vezes maior de desenvolverem esquizofrenia do que a população geral. As taxas de concordância são maiores em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos.

D - Diagnóstico

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados, genericamente, em 2 tipos: positivos e negativos (Tabela a seguir).

Sintomas positivos
- Alucinações (mais frequentes as auditivas e visuais e menos frequentes as táteis e olfativas);
- Delírios (persecutórios, de grandeza, de ciúme, somáticos, místicos, fantásticos);
- Perturbações da forma e do curso do pensamento (como incoerência, prolixidade, desagregação);
- Comportamento desorganizado, bizarro;
- Agitação psicomotora;
- Negligência dos cuidados pessoais.

Sintomas negativos
- Déficits, ou seja, pobreza do conteúdo do pensamento e da fala;
- Embotamento ou rigidez afetiva;
- Prejuízo do pragmatismo;
- Incapacidade de sentir emoções;
- Incapacidade de sentir prazer;
- Isolamento social;
- Diminuição de iniciativa;
- Diminuição da vontade.

Segundo o CID 10, os transtornos esquizofrênicos se caracterizam, em geral, por distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção e por afetos inapropriados ou embotados. Usualmente, mantêm-se claras a consciência e a capacidade intelectual, embora certos déficits cognitivos possam evoluir no curso do tempo. Os fenômenos psicopatológicos mais importantes incluem o eco do pensamento, a imposição ou o roubo do pensamento, a divulgação do pensamento, a percepção delirante, ideias delirantes de controle, de influência ou de passividade, vozes alucinatórias que comentam ou discutem com o paciente na 3ª pessoa, transtornos do pensamento e

sintomas negativos. A evolução dos transtornos esquizofrênicos pode ser contínua, episódica com ocorrência de um déficit progressivo ou estável, ou comportar 1 ou vários episódios seguidos de uma remissão completa ou incompleta. Não se deve fazer um diagnóstico de esquizofrenia quando o quadro clínico comporta sintomas depressivos ou maníacos no 1º plano, a menos que se possa estabelecer sem equívoco que a ocorrência dos sintomas esquizofrênicos fosse anterior à dos transtornos afetivos. Além disso, não se deve fazer um diagnóstico de esquizofrenia quando existe uma doença cerebral manifesta, intoxicação por droga ou abstinência de droga.

E - Subtipos

O DSM-IV caracterizava a esquizofrenia por subtipos, o que foi retirado do DSM-V; no entanto, os subtipos ainda são utilizados na classificação clínica da patologia.

a) Paranoide

Caracterizada, essencialmente, pela presença de ideias delirantes relativamente estáveis, frequentemente de perseguição e, em geral, acompanhadas de alucinações, particularmente auditivas, e de perturbações das percepções. As perturbações do afeto, da vontade e da linguagem e os sintomas catatônicos estão ausentes ou são relativamente discretos.

b) Hebefrênica

Caracteriza-se pela presença proeminente de uma perturbação dos afetos. As ideias delirantes e as alucinações são fugazes e fragmentárias, e o comportamento é irresponsável e imprevisível. São frequentes os maneirismos. O afeto é superficial e inapropriado. O pensamento é desorganizado, e o discurso, incoerente. Há tendência ao isolamento social. Geralmente o prognóstico é desfavorável, devido ao rápido desenvolvimento de sintomas “negativos”, particularmente de um embotamento do afeto e de perda da volição. A hebefrenia, normalmente, deveria ser diagnosticada apenas em adolescentes e adultos jovens.

c) Catatônica

Dominada por distúrbios psicomotores proeminentes que podem alternar entre extremos, como hiperexcitação e estupor, ou entre a obediência automática e o negativismo. Atitudes e posturas a que os pacientes foram compelidos podem ser mantidas por longos períodos. Um padrão marcante da afecção pode ser constituído por episódios de excitação violenta. O fenômeno catatônico pode estar combinado com um estado oniroide, com alucinações cênicas vívidas.

d) Indiferenciada

Afecções psicóticas que preenchem os critérios diagnósticos gerais para a esquizofrenia, mas não correspondem a nenhum dos subtipos incluídos em outros diagnósticos ou exibem padrões de mais de 1 deles, sem um claro predomínio de um conjunto particular de características diagnósticas. Também chamada esquizofrenia atípica.

e) Residual

Estadio crônico da evolução de uma doença esquizofrênica, com progressão nítida de um estadio precoce para um tardio, que se caracteriza pela presença persistente de sintomas “negativos”, embora não forçosamente irreversíveis, como lentidão psicomotora, hipoatividade, embotamento afetivo, passividade e falta de iniciativa, pobreza da quantidade e do conteúdo do discurso, pouca comunicação não verbal (expressão facial, contato ocular, modulação da voz e gestos), falta de cuidados pessoais e desempenho social mediocre.

f) Simples

Transtorno caracterizado pela ocorrência insidiosa e progressiva de excentricidade de comportamento, incapacidade de responder às exigências da sociedade e declínio global do desempenho. Os padrões negativos característicos da esquizofrenia residual (como embotamento do afeto e perda da volição) desenvolvem-se sem serem precedidos por quaisquer sintomas psicóticos manifestos. O tipo mais comum de esquizofrenia é a paranoide, seguida pela hebefrênica, que, juntas, são responsáveis por 80% dos casos da doença.

Hebefrênica

- Presença marcante de desorganização do pensamento: francamente desagregado, com grande prejuízo cognitivo;
- Puerilidade – prognóstico ruim;
- Alucinações auditivas/visuais – delírio desestruturado.

Paranoide

- Maior preservação cognitiva – subtipo mais comum;
- Delírio primário, de cunho persecutório, autorreferente;
- Pobreza de alterações sensoperceptivas.

Catatônica
- Privilégio de sintomas motores;
- Flexibilidade cérea;
- Boa resposta a eletroconvulsoterapia.
Residual
- Ausência de sintomas produtivos;
- Marcante prejuízo cognitivo;
- Sintomas negativos.

2. Transtorno delirante

A característica essencial é a presença de 1 ou mais delírios não bizarros que persistem por, pelo menos, 1 mês. Exceto pelo impacto direto dos delírios, o funcionamento psicossocial não está acentuadamente prejudicado, e o comportamento não é, obviamente, estranho ou bizarro.

São tipos de transtorno delirante: erotomaníaco (delírio de que outra pessoa esteja apaixonada pelo indivíduo), grandioso (delírios de grande valor, poder de conhecimento, identidade ou relação especial com uma divindade ou pessoa famosa), ciumento (delírios de que o parceiro é infiel), persecutório (delírios de que está sendo maldosamente tratado), somático (delírio de que possui algum defeito físico ou condição médica geral), misto (delírios característicos de mais de 1 dos tipos anteriores) e inespecífico.

Lembrando que delírio é uma alteração do pensamento que não pode ser modificada por outras pessoas por meio de argumentos.

3. Transtorno esquizoafetivo

Trata-se de transtornos episódicos nos quais tanto os sintomas afetivos quanto os esquizofrênicos são proeminentes, de tal modo que o episódio da doença não justifica um diagnóstico quer de esquizofrenia quer de episódio depressivo ou maníaco. Os sintomas psicóticos que não correspondem ao caráter dominante do transtorno afetivo não justificam um diagnóstico de transtorno esquizoafetivo.

4. Transtorno psicótico breve

A característica essencial é uma perturbação que envolve o início súbito de, pelo menos, 1 dos seguintes sintomas psicóticos positivos: delírios, alucinações, discurso desorganizado (descarrilamento ou incoerência frequentes) ou comportamento amplamente desorganizado ou catatônico. Um episódio da perturbação dura de 1 dia a menos de 1 mês, e o indivíduo acaba tendo pleno retorno ao nível pré-mórbido de funcionamento.

5. Tratamento dos transtornos psicóticos

Consiste no uso de neurolépticos, psicoterapia e internação, se necessário.

168

Transtornos do humor

1. Depressão

A depressão é uma doença do organismo inteiro, que compromete o físico, o humor e, em consequência, o pensamento. Ela altera a maneira como o indivíduo vê o mundo e sente a realidade, entende as coisas, manifesta emoções, sente a disposição e o prazer com a vida, além de afetar a forma como se alimenta e dorme, como se sente em relação a si mesmo e como pensa sobre as coisas.

A depressão, de modo geral, resulta em uma inibição global da pessoa e afeta a parte psíquica e as funções mais nobres da mente humana, como a memória, o raciocínio, a criatividade, a vontade, o amor, o sexo e também a parte física. Tudo parece difícil, problemático e cansativo para o deprimido.

A depressão, essencialmente um transtorno episódico recorrente, atinge 15% da população, e aproximadamente a metade terá episódios repetitivos de crise e precisará de tratamento contínuo. A taxa de recorrência para aqueles que se recuperam do 1º episódio é de cerca de 35% dentro de 2 anos e em torno de 60% dentro de 12 anos. A taxa de recaídas é mais alta nas pessoas com mais de 45 anos. Um dos resultados particularmente trágicos desse distúrbio é o suicídio, que continua a ser um dos resultados frequentes e evitáveis da depressão.

A - Diagnóstico

É fundamentalmente clínico, com anedonia e/ou humor polarizado para depressão e 4 ou mais dos critérios listados a seguir, por, no mínimo, 2 meses:

- Hiperfagia ou perda de apetite;
- Insônia ou hipersônbia;
- Agitação ou lentificação psicomotora;
- Fadiga ou perda de energia;
- Sentimento de inutilidade, de culpa excessiva ou inadequada;
- Capacidade diminuída de pensar ou de se concentrar;
- Pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida, tentativa de suicídio;
- O transtorno depressivo é a causa psiquiátrica mais comum de afastamentos no trabalho.

O número e a gravidade dos sintomas permitem determinar 3 graus de um episódio depressivo: leve, moderado e grave (Tabela a seguir).

Episódio depressivo leve	Presentes ao menos 2 ou 3 dos sintomas citados. O paciente sofre com a presença desses sintomas, mas, provavelmente, será capaz de desempenhar a maior parte de suas atividades sociais e ocupacionais.
Episódio depressivo moderado	Presentes 4 ou mais dos sintomas citados; o paciente aparentemente tem muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina.
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos	Vários dos sintomas estão presentes, tipicamente perda da autoestima e ideias de desvalorização ou de culpa. As ideias e os atos suicidas são comuns, e observa-se, em geral, uma série de sintomas físicos.
Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos	Trata-se de episódio depressivo grave, porém acompanhado de alucinações, ideias delirantes, lentidão psicomotora ou estupor de tal gravidade que todas as atividades sociais e ocupacionais se tornam irrealizáveis para o paciente.

B - Depressão atípica

Ocorrem sintomas menos comuns, como ansiedade, hiperfagia, hipersônbia e irritabilidade.

C - Distimia

É definida como estado crônico de depressão. O traço essencial é o estado depressivo leve e prolongado. São necessários 2 anos de período contínuo predominantemente depressivo para os adultos e 1 ano para as crianças. Para estas, o humor pode ser irritável em vez de depressivo.

D - Depressão pós-parto

Há 3 formas de depressão no pós-parto: uma mais leve e mais comum, chamada pelos americanos *blues post partum* (disforia), outra chamada depressão pós-parto, e a psicose puerperal. O *blues* é uma condição benigna, com início nos primeiros dias após o parto (2 a 5 dias) e duração de alguns dias a poucas semanas, é de intensidade leve e autolimitada e cede espontaneamente. Caracteriza-se, basicamente, pelo sentimento de tristeza e choro fácil, que não impedem a realização das tarefas de mãe. Cerca de metade das mulheres é acometida pelo *blues* no pós-parto.

A depressão pós-parto é uma depressão propriamente dita e recebe tal classificação sempre que iniciada nos primeiros 6 meses após o parto. Sua manifestação clínica é igual à das depressões, ou seja, é prolongada e incapacitante e requer o uso de antidepressivos. Recomenda-se fluoxetina, que não prejudica a criança na amamentação. A psicose puerperal, que acomete menos de 1% dos casos, inicia-se de 2 a 3 semanas após o parto e com sintomas depressivos, que logo progredem para delírios, alucinações e agitação psicomotora. O quadro dura de 6 a 12 semanas.



nas, e o tratamento consiste em separar a mãe da criança e usar neurolépticos. Ocorrem infanticídios em 2% dos casos e suicídio em 1%.

- Disforia

Caracteriza-se por mudança repentina e transitória do estado de ânimo, como sentimentos de tristeza, pena e angústia, sendo um mal-estar psíquico, acompanhado por sentimentos depressivos, tristeza, melancolia e pessimismo.

E - Tratamento

É realizado com antidepressivos e psicoterapia. Deve-se avaliar a necessidade de internação, caso o risco de suicídio seja identificado.

2. Transtorno afetivo bipolar

A alternância de estados depressivos e maníacos caracteriza a patologia. A depressão do transtorno bipolar é igual à depressão comum, mas uma pessoa deprimida do transtorno bipolar não recebe o mesmo tratamento do paciente bipolar. O início desse transtorno geralmente acontece em torno dos 20 aos 30 anos, mas pode começar mesmo após os 70 anos. O início é possível tanto pela fase depressiva como pela fase maníaca, desenvolvendo-se gradualmente ao longo dos meses, de semanas ou, abruptamente, em poucos dias, já com sintomas psicóticos, o que muitas vezes leva à confusão com síndromes psicóticas. Além dos quadros depressivos e maníacos, há os quadros mistos (sintomas depressivos simultâneos aos maníacos), que muitas vezes confundem os médicos, retardando o diagnóstico da fase em atividade. Aceita-se a divisão do transtorno afetivo bipolar em 2 tipos:

- **Tipo I:** forma clássica, em que o paciente apresenta episódios de mania alternados com os depressivos;
- **Tipo II:** caracteriza-se por não apresentar episódios de mania, mas de hipomania com depressão. A hipomania é uma fase maníaca com características mais brandas, que não demandam internação psiquiátrica.

A - Fase maníaca

- Diminuição do sono;
- Hiperatividade;
- Aceleração do pensamento;
- Ideias de grandiosidade;
- Sintomas psicóticos.

B - Tratamento

Realizado com estabilizadores de humor. Em caso de agitação e psicose, associar a um antipsicótico. Podem ser necessárias internação e contenção física, para a preservação do paciente.

- **Estabilizadores do humor:** lítio, carbamazepina, ácido valproico etc.;
- **Antidepressivos:** contraindicados para a fase depressiva do paciente bipolar – risco de virada maníaca.

169

Transtornos de ansiedade

1. Transtorno de pânico

Caracteriza-se por crises súbitas e imprevisíveis de elevada ansiedade e medo, com taquicardia, sudorese, tontura, dor no peito, falta de ar e sensação de morte ou de perda de controle (crises de pânico).

A ansiedade é o grande sintoma de características psicológicas que mostra a intersecção entre o físico e o psíquico, uma vez que tem claros sintomas físicos, como taquicardia, sudorese, tremores, tensão muscular, aumento

das secreções, aumento da motilidade intestinal e cefaleia. Trata-se de um sinal de alerta, que adverte sobre perigos iminentes e capacita o indivíduo a tomar medidas para enfrentar ameaças. O medo é a resposta a uma ameaça conhecida, definida; a ansiedade é uma resposta a uma ameaça desconhecida, vaga.

A ansiedade prepara o indivíduo para lidar com situações potencialmente danosas ou qualquer ameaça à unidade ou integridade pessoal, tanto física como moral. Dessa forma, ele prepara o organismo para tomar as medidas necessárias para impedir a concretização desses possíveis prejuízos. Portanto, é uma reação natural e necessária para a autopreservação. Não se trata de um estado normal, mas de uma reação. As reações de ansiedade normais não precisam ser tratadas por serem autolimitadas. Os estudos de ansiedade anormais, que constituem síndromes de ansiedade, são patológicos e requerem tratamento específico.

Para definir o transtorno, devem ocorrer várias crises de pânico em um período de, pelo menos, 1 mês, sem circunstâncias com perigo objetivo. As crises de ansiedade no pânico duram até 10 minutos e costumam ser inesperadas, ou seja, não seguem situações especiais (como na fobia simples ou na fobia social), podendo surpreender o paciente em ocasiões variadas. Alguns desenvolvem o episódio de pânico diante de determinadas situações pré-conhecidas, como em multidão ou transportes públicos (agorafobia).

Sintomas mais frequentemente apresentados

- Palpitações ou ritmo cardíaco acelerado;
- Sudorese;
- Tremores;
- Sensações de falta de ar ou sufocamento;
- Dor ou desconforto no peito;
- Náusea ou desconforto abdominal;
- Sensação de tontura, instabilidade ou desmaio;
- Desrealização (sensações de irrealdade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo);
- Medo de perder o controle ou de enlouquecer;
- Medo de morrer;
- Parestesias (anestesia ou sensações de formigamento);
- Calafrios ou ondas de calor.

O transtorno de pânico habitualmente inicia-se depois dos 20 anos e é igualmente prevalente entre homens e mulheres. Portanto, em sua maioria, as pessoas que têm esse transtorno são jovens ou adultos jovens e estão na plenitude da vida profissional. O tratamento deve ser realizado com antidepressivos, tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptatação da serotonina. Benzodiazepínicos podem ser utilizados no início.

2. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Manifesta-se basicamente por preocupação ou ansiedade excessiva, ou com motivos injustificáveis ou desproporcionais ao nível de ansiedade observado. Para que se faça o diagnóstico de ansiedade generalizada, é preciso que outros transtornos de ansiedade, como o pânico e a fobia social, sejam descartados. Também é preciso que essa ansiedade excessiva dure mais de 6 meses continuamente e seja diferenciada da ansiedade normal ou da causada por alguma substância ou doença física. São sintomas presentes:

- Dificuldade para relaxar ou sensação de que está "a ponto de estourar", no limite do nervosismo;
- Cansaço com facilidade;
- Dificuldade de concentração e frequentes esquecimentos;
- Irritabilidade;
- Tensão muscular;
- Dificuldade para dormir ou sono insatisfatório;
- Prejuízo no funcionamento pessoal ou marcante sofrimento.

As mulheres são 2 vezes mais acometidas pela ansiedade generalizada do que os homens. A prevalência desse transtorno é relativamente alta, em torno de 3% da população geral, sendo também o tipo de transtorno de ansiedade mais frequente. Nos períodos naturais de estresse, os sintomas tendem a piorar. As mulheres abaixo de 20 anos são as mais acometidas, e o tratamento é realizado com antidepressivos e/ou benzodiazepínicos de ação prolongada (diazepam), acompanhados de psicoterapia.

3. Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

Consiste na combinação de obsessões e compulsões. Obsessões são pensamentos insistentes, desagradáveis, repulsivos e contrários à índole do paciente, não sendo controláveis. Como perdem o controle sobre os pensamentos, muitas vezes passam a praticar atos que, por serem repetitivos, se tornam rituais. Estes têm a finalidade de prevenir ou de aliviar a tensão causada pelos pensamentos. Assim, as compulsões podem ser secundárias às obsessões. As compulsões são gestos, rituais ou ações sempre repetitivas e incontroláveis. Não ocorre perda do juízo, e os pacientes sempre percebem o absurdo ou o exagero do que se está passando.

Sintomas obsessivos mais comuns

- Medo de contaminar-se por germes;
- Imaginar que tenha ferido ou ofendido outras pessoas;
- Imaginar-se perdendo o controle, fazendo agressões violentas;
- Pensamentos sexuais urgentes e intrusivos;
- Dúvidas morais e religiosas;
- Pensamentos proibidos.

Sintomas compulsivos mais comuns

- Lavar-se para descontaminar-se;
- Repetir determinados gestos;
- Verificar se as coisas estão como deveriam (porta trancada, gás desligado);
- Conferir, contar, ordenar e/ou arrumar objetos;
- Rezar.

Esse transtorno apresenta 2 picos de incidência, o 1º na infância e o 2º em torno dos 30 anos. Incide quase com a mesma frequência entre homens e mulheres, com pequenas diferenças de um estudo para outro. Dentre as crianças, observa-se aparecimento um pouco mais comum no sexo masculino.

O tratamento é realizado com antidepressivos. No início, podem ser utilizados benzodiazepínicos para o alívio dos sintomas. Destaca-se a importância da psicoterapia, em especial da linha cognitivo-comportamental.

4. Fobia social

É a intensa ansiedade gerada quando o desempenho do paciente é submetido à avaliação de outras pessoas. Observam-se, entre os fóbicos, tremores, sudorese, sensação de bolo na garganta, dificuldade para falar, mal-estar abdominal, diarreia, tonturas, falta de ar, vontade de sair o quanto antes do local onde está. A preocupação por antecipação desperta a ansiedade antecipatória, fazendo o paciente sofrer, vários dias antes de uma apresentação, somente ao imaginar-se na situação.

Situações que causam maior desconforto

- Escrever ou assinar em público;
- Falar em público;
- Dirigir ou estacionar um carro enquanto é observado;
- Cantar ou tocar um instrumento musical;
- Comer ou beber em público.

As pessoas mais afetadas pela fobia social são os homens, ao contrário da maioria dos transtornos de ansiedade. O tratamento medicamentoso é feito com os benzodiazepínicos ou os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina.

5. Transtorno de estresse pós-traumático

Pode ser entendido como a perturbação psíquica relacionada a um evento ameaçador ao paciente ou sendo este apenas testemunha de uma tragédia. Consiste em um tipo de recordação de revivescência, na qual, além de recordar as imagens, o paciente sente como se estivesse vivendo novamente a tragédia, com todo o sofrimento que ela causou. Para o diagnóstico, é essencial que a pessoa tenha experimentado ou testemunhado um acontecimento traumático ou gravemente ameaçador.

Quando esse evento ocorre, é necessário também que a pessoa tenha apresentado resposta marcante de medo, desesperança ou horror após o ocorrido. Depois disso, deve passar a ter recordações vivas, intrusivas (involuntárias e abruptas), incluindo a recordação do que pensou, sentiu ou percebeu enquanto vivia o trauma. Podem ocorrer pesadelos baseados no tema. As situações que lembram o evento causam intenso sofrimento e são evitadas. O tratamento mais efetivo é a psicoterapia, embora antidepressivos também possam trazer benefício.

170**Transtornos alimentares**

1. Bulimia nervosa

Compreende episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio dessa compulsão é caracterizado pelos seguintes aspectos associados:

- Ingestão, em um período limitado de tempo (2 horas), de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares (*binges*);
- Sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (sensação de incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou a quantidade do que está comendo);
- Comportamento compensatório inadequado e recorrente, com o fim de prevenir o aumento do peso, como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos;
- Compulsão periódica e comportamentos compensatórios inadequados a uma frequência de, em média, pelo menos 2 vezes por semana, durante 3 meses;
- Autoavaliação indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo;
- Não exclusividade durante episódios de anorexia nervosa.

Há 2 tipos de bulimia: purgativa (durante o episódio atual de bulimia nervosa, o paciente envolve-se regularmente na autoindução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas) e sem purgação (o paciente usa outros comportamentos compensatórios, como jejuns ou exercícios excessivos).

A taxa de prevalência da bulimia nervosa é de 2 a 4% entre mulheres adolescentes e adultas jovens. A maioria dos pacientes com bulimia nervosa é do sexo feminino, à proporção de 9:1. Os sintomas começam a se manifestar desde os últimos anos da adolescência até os 40 anos, com idade média de início por volta dos 20 anos.

Algumas profissões, em particular, parecem apresentar maior risco, como as de jóqueis, atletas, manequins e pessoas ligadas à moda em geral. Aspectos socioculturais são importantes, na medida em que a doença parece também ser mais comum em classes econômicas mais elevadas.

- Tratamento

Quando necessária, a internação ocorre por complicações associadas, como depressão com risco de suicídio, perda de peso acentuada com comprometimento do estado geral, hipototassemia seguida de arritmia cardíaca e casos de comportamento impulsivo. Os antidepressivos têm demonstrado maior eficácia na diminuição dos episódios bulímicos; estes incluem antidepressivos tricíclicos ou ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina), como a fluoxetina e a fluvoxamina, mesmo na ausência de depressão coexistente. Devem-se associar psicoterapia e acompanhamento nutricional.

2. Anorexia nervosa

- Recusa do indivíduo em manter o peso corpóreo em nível igual ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (perda de peso levando a manutenção do peso corpóreo abaixo de 85% do esperado ou IMC $\leq 17,5$);
- Abstenção de alimentos que engordam, com a finalidade de prevenir o aumento de peso, e atitudes para perder peso, como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos;

- Medo intenso de ganhar peso ou de tornar-se gordo, mesmo estando com o peso abaixo do normal;
- Perturbação no modo de vivenciar o peso ou a forma do corpo, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação ou negação do baixo peso corpóreo atual, distorção da imagem corpórea;
- Nas mulheres pós-menarca, amenorreia, isto é, ausência de pelo menos 3 ciclos menstruais consecutivos;
- Tem 2 tipos: restritiva (paciente não tem comportamento de comer compulsivamente ou de purgação – autointrodução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas) ou compulsão periódica/purgativa (durante episódio de anorexia nervosa, o paciente envolve-se regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação).

- Tratamento

Dependendo das condições clínicas, é necessário, muitas vezes em função de caquexia, proceder à internação para o restabelecimento da saúde em ambiente hospitalar. Se o índice de massa corpórea for inferior a 16, procede-se a internação. Se o tratamento segue um regime de hospitalização, procede-se a correção hidroeletrólítica, dieta hipercalórica mesmo contra a vontade do paciente, correção de possíveis alterações metabólicas e início do tratamento psiquiátrico. A psicofarmacoterapia é indispensável e, normalmente, feita com antidepressivos, notadamente tricíclicos que tenham como efeito colateral também o estímulo do apetite e o ganho de peso – caso da maprotilina, da amitriptilina ou da clomipramina.

Devem ser associados psicoterapia e acompanhamento nutricional. Mesmo após a melhora, é importante saber que as recaídas são frequentes. No caso da internação, a taxa de recidiva imediata é superior a 25%. Portanto, o acompanhamento desses pacientes deve ser feito durante anos.

171

Transtornos de personalidade

1. Introdução e definições

Indivíduos com distúrbios de personalidade estão entre os usuários mais assíduos dos serviços de emergência, representando, para o médico, casos bastante complexos, confusos e que consomem muito tempo e energia. O correto diagnóstico e a abordagem desse tipo de paciente são fundamentais para que o seu comportamento não influencie a avaliação e a conduta objetiva do caso.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais (DSM-V), os traços de personalidade são padrões constantes de pensamento, percepção e relacionamento com as outras pessoas, mostrados em um amplo espectro de contextos. Quando o agrupamento de tais traços é inflexível e mal adaptativo e causa sofrimento significativo nas esferas social, interpessoal e ocupacional, constitui um distúrbio de personalidade, cujos sintomas se iniciam na adolescência e continuam por toda a vida adulta, podendo atenuar-se na velhice. Em graus variados, o distúrbio de personalidade influencia todas as facetas da personalidade, incluindo cognição, humor, comportamento e relacionamento interpessoal.

2. Tipos

Transtorno de personalidade paranoide

- Excessiva sensibilidade em ser desprezado;
- Interpretações errôneas de atitudes neutras ou amistosas de outras pessoas, tendo respostas hostis ou desdenhosas;
- Tendência a distorcer os atos dos outros;
- Tendência a autovalorizar-se em excesso;
- Repetidas suspeitas injustificadas relativas à fidelidade do parceiroconjugal;
- Preocupações com fofocas, intrigas e conspirações infundadas a partir dos acontecimentos circundantes.

Transtorno de personalidade esquizoide

- Pouca ou nenhuma atividade produz prazer;
- Frieza emocional, afetividade distante;
- Capacidade limitada de expressar sentimentos calorosos, ternos ou de raiva para com os outros;

Transtorno de personalidade esquizoide

- Indiferença a elogios ou críticas;
- Preferência por atividades solitárias;
- Tendência à vida introspectiva e a fantasias pessoais.

Transtorno de personalidade antissocial

- Desrespeito a normas, regras e obrigações sociais de forma persistente;
- Estabelecimento de relacionamentos com facilidade, principalmente quando é do seu interesse, mas dificilmente é capaz de mantê-los;
- Baixa tolerância a frustração e fácil "explosão" em atitudes agressivas e violentas;
- Incapacidade de assumir a culpa pelo que fez de errado ou de aprender com as punições;
- Tendência a culpar os outros ou defender-se com raciocínios lógicos, porém improváveis.

Transtorno de personalidade histrionica

- Busca frequente de elogios, aprovações e reafirmações dos outros com relação ao que faz ou pensa;
- Comportamento e aparência sedutoras e inadequados na esfera sexual;
- Expressão das emoções com exagero inadequado, como ardor excessivo no trato com desconhecidos, acessos de raiva incontroláveis e choro emotivo em situações de pouca importância;
- Desconforto nas situações em que não é o centro das atenções;
- Emoções, apesar de intensamente expressadas, superficiais e que mudam facilmente;
- Estilo de conversa superficial e vago, com dificuldades para detalhar o que pensa.

Transtorno de personalidade borderline

- Padrão de relacionamento instável, variando rapidamente entre ter um grande apreço por certa pessoa e logo depois desprezá-la;
- Comportamento impulsivo, principalmente com relação a gastos financeiros, vida sexual, abuso de substâncias psicoativas, pequenos furtos e direção sem responsabilidade;
- Rápida variação das emoções, passando de um estado de irritação para angústia e depois para depressão (não necessariamente nessa ordem);
- Sentimento de raiva frequente e falta de controle desses sentimentos, chegando a lutas corpóreas;
- Comportamento suicida ou automutilante;
- Dúvidas a respeito de si mesmo, de sua identidade, de seu comportamento sexual, de sua carreira profissional;
- Sentimentos persistentes de vazio e tédio.

Transtorno de personalidade obsessiva (anancástica)

- Perfeccionismo que pode prejudicar o cumprimento das tarefas, por muitas vezes ficando detido nos detalhes, atrasando o essencial;
- Insistência em que as pessoas façam coisas a seu modo ou querer fazer tudo por achar que os outros farão errado;
- Comportamento rígido (não se acomoda ao comportamento dos outros) e insistência irracional (teimosia);
- Excessiva devoção ao trabalho em detrimento das atividades de lazer e da família;
- Indecisão constante, prejudicando seu próprio trabalho ou estudo.

Transtorno de personalidade ansiosa (evitação)

- Fácil ofensa por críticas e desaprovações;
- Ausência de costume de ter amigos íntimos, além dos parentes mais próximos;
- Aceitação de um relacionamento apenas quando tem certeza de que é querido;
- Exagero nas dificuldades, nos perigos envolvidos em atividades comuns, porém fora da rotina;
- Fuga de atividades sociais ou profissionais em que o contato com outras pessoas seja intenso, mesmo que venha a ter benefícios com isso.

Transtorno de personalidade dependente

- Incapacidade de tomar decisões do dia a dia sem uma excessiva quantidade de conselhos ou reafirmações de outras pessoas;
- Permissão a outras pessoas para que decidam aspectos importantes de sua vida, como onde morar e que profissão exercer;
- Medo de ser abandonado por aqueles com quem tem relacionamento íntimo;
- Fácil ofensa por crítica ou desaprovação.

3. Tratamento

A - Psicoterápico

Sempre deve ser indicado e incentivado. Independentemente do tipo de psicoterapia, é o tratamento que mais beneficia o paciente, melhorando o seu comportamento em médio e longo prazos.

B - Medicamentosos

O tratamento medicamentoso é reservado para as emergências e as comorbidades com doenças psiquiátricas (ansiedade, transtornos de humor e psicoses).

172

Transtornos somatoformes, dissociativos e factícios

1. Transtornos somatoformes

A característica principal dos transtornos somatoformes é a presença de sintomas físicos que sugerem alguma doença orgânica ou física e não são produzidos intencionalmente. Ocorrem associados à busca persistente de assistência médica. Apesar de os médicos nada encontrarem de anormal, as queixas persistem. Contudo, para haver um diagnóstico de transtorno somatoforme, deve haver, junto às queixas, algum sofrimento ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional. A diferença entre os transtornos somatoformes e as doenças psicosomáticas está no fato de estas últimas apresentarem, juntamente à queixa de fato, alguma alteração constatável clinicamente.

O transtorno de somatização é o transtorno somatoforme mais comum. A sua característica principal é a elaboração de múltiplas queixas somáticas pelo paciente, que são recorrentes e clinicamente significativas, resultando em algum tratamento médico. É mais comum entre mulheres e se inicia na fase adulta, após os 30 anos.

2. Transtornos dissociativos (conversivos)

Os transtornos dissociativos, ou de conversão, caracterizam-se pela perda parcial ou completa das funções normais de integração da memória, da consciência, da identidade, das sensações imediatas e do controle dos movimentos corpóreos. Os sintomas podem ocorrer em relação temporal estreita com um estresse psicológico, aparecendo e desaparecendo frequentemente e de modo brusco. Os principais são:

- Amnésia psicogênica ou dissociativa (incapacidade de lembrar informações pessoais importantes e armazenadas na memória);
- Fuga psicogênica (caracteriza-se por afastamento súbito e inesperado de casa ou do local de trabalho e pela incapacidade de se recordar de seu passado, sendo um sintoma superposto à amnésia psicogênica);
- Estupor dissociativo (diminuição ou ausência importante dos movimentos voluntários e da reatividade normal a estímulos externos, sem evidência de causa física);
- Convulsões dissociativas (assemelham-se a convulsões epiléticas, porém são raros ferimentos por queda, mordedura de língua e incontinência urinária);
- Anestesias dissociativas (os limites das áreas cutâneas anestesiadas correspondem, frequentemente, às concepções pessoais do paciente, mais do que às descrições científicas);
- Síndrome da personalidade múltipla (existência de 2 ou mais personalidades distintas e separadas numa só pessoa, cada uma determinando comportamentos, atitudes e sentimentos próprios);
- Transtorno de despersonalização e desrealização (alteração persistente ou recorrente na percepção de si mesmo);
- Síndrome de Ganser (por respostas aproximativas, por exemplo: quando se pergunta quanto são 2 + 2 e a resposta é 5).

3. Transtornos factícios

Os transtornos factícios caracterizam-se por sintomas físicos ou psicológicos intencionalmente produzidos ou simulados com o fim de assumir o papel de doente. O julgamento de que determinado sintoma é intencionalmente produzido é feito por evidências diretas e pela exclusão de outras causas. Quando a mãe intencionalmente produz algum sintoma no filho, visando mantê-lo no papel de paciente, tem-se o transtorno factício por procuração.

Os transtornos factícios são diferenciados de atos de simulação. Nestes, o indivíduo também produz os sintomas de modo intencional, porém com um objetivo obviamente perceptível quando as circunstâncias ambientais se tornam conhecidas. Por exemplo, a produção intencional de sintomas para livrar-se da realização de uma prova.

A síndrome de Münchhausen é um transtorno no qual os pacientes simulam conscientemente os sintomas de uma enfermidade, inventando doenças repetidamente e indo frequentemente de hospital em hospital, em busca de tratamento. Não somente sabem como simular doenças, mas também têm um conhecimento considerável das práticas médicas. São capazes de manipular seus cuidados para serem hospitalizados e submetidos a uma grande quantidade de exames e tratamentos, incluindo cirurgias de grande porte. Suas fraudes são conscientes, mas sua motivação e busca por atenção são, em grande parte, inconscientes. O objetivo é colocar-se na posição de paciente.

Uma variante é a denominada síndrome de Münchhausen por substituto ou por procuração. Nesse distúrbio, uma criança é utilizada como paciente passivo, geralmente por um dos pais. O genitor falsifica a história médica da criança e pode causar-lhe danos com medicamentos ou adicionando sangue ou contaminantes bacterianos em amostras de urina, orientando todo o seu esforço à simulação de uma doença. A motivação subjacente a esse comportamento tão estranho parece ser uma necessidade patológica de atenção e de manter uma relação intensa com a criança.

Condições	Produção de sintomas	Ganho secundário
Simulação	Voluntária	Presente
Transtorno factício	Voluntária	Ausente
Transtorno somatoforme	Involuntária	Ausente
Transtorno dissociativo	Involuntária	Ausente

173

Psiquiatria infantil

- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Transtorno neurobiológico, de causas genéticas, que aparece na infância e frequentemente acompanha o indivíduo por toda a vida; além disso, é mais comum em crianças e adolescentes encaminhados para serviços especializados. Os sintomas são de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Ocorre em 3 a 5% das crianças em idade escolar. Em mais da metade dos casos, o transtorno acompanha o indivíduo na vida adulta, embora os sintomas de inquietude sejam mais brandos.

Os sintomas devem começar a causar prejuízo antes dos 7 anos, devendo ocorrer 6 sintomas de desatenção e/ou 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade por mais de 6 meses, na ausência do curso de outras doenças.

A - Desatenção

- Não presta atenção a detalhes e erra por descuido;
- Tem dificuldade de manter a concentração nas atividades;
- Não ouve quando lhe falam diretamente;
- É desorganizado (caderno, quarto);
- Distraí-se facilmente por estímulos que não têm relação com o que está fazendo;
- Não persiste nas tarefas que exigem esforço mental continuado;
- É “esquecido”;
- Tem dificuldade de seguir instruções ou terminar tarefas;
- Perde coisas.

B - Impulsividade/hiperatividade

- É irrequieto com mãos e pés quando sentados;
- Não para sentado quando necessário;
- É muito agitado;
- Fala demais;
- Tem dificuldade em esperar a sua vez;
- Interrompe e intromete-se nas conversas ou jogos dos outros;
- Tem sensação de inquietude;
- É barulhento para jogar ou divertir-se;
- Salta com as respostas antes de terminar as perguntas.

C - Tratamento

O tratamento é realizado com a família, a criança e a escola. Terapia, principalmente da linha comportamental, apresenta boa eficácia. Quanto à farmacologia, o principal medicamento utilizado é o metilfenidato (Ritalina®). Alternativas são os antidepressivos (tricíclicos, bupropiona) e os anti-hipertensivos (clonidina). Quanto à eficácia do tratamento, 70% diminuem, pelo menos, 50% dos sintomas com a medicação.

174

Emergências em Psiquiatria

1. Agitação psicomotora

A agitação psicomotora consiste na emergência mais comum em Psiquiatria e caracteriza-se por atividade motora excessiva, associada a um sentimento de tensão interna. A atividade geralmente é improdutiva e repetitiva, como caminhar a esmo, mexer-se em excesso, retorcer as mãos, puxar as roupas e tornar-se incapaz de ficar sentado e quieto. Muitas vezes, está associada a um comportamento violento, que conduz, ou ameaça conduzir, ao dano físico a pessoas ou a objetos.

Ao deparar com um paciente com quadro de agitação psicomotora, devem-se avaliar, concomitantemente, a alteração no nível de consciência, a etiologia do quadro de agitação e o risco de violência.

Como o estado de agitação psicomotora pode ser o sintoma de apresentação de um amplo espectro de distúrbios clínicos ou psiquiátricos, é importante verificar rapidamente se não se trata de uma emergência clínica e se o paciente está ameaçando a própria segurança ou a da equipe. Por isso, a história clínica deve ser considerada, junto com exames físico e psíquico, bem como com algum tipo de intervenção física ou medicamentosa, se imperativa.

- Quando se iniciou o quadro de agitação;
- Características da agitação: ansiedade, inquietação física, agitação verbal, estado confusional;
- Se o quadro já ocorreu outras vezes;
- Doenças e tratamentos clínicos;
- Doenças e tratamentos psiquiátricos;
- Uso de medicamentos, álcool ou drogas;
- História de trauma cranioencefálico (TCE);
- Presença de febre;
- Eventos recentes estressores (cirurgias, doenças, rompimento de relacionamentos, falecimento na família).

A agitação psicomotora pode ser sintoma ou sinal das doenças citadas a seguir:

A - Transtorno orgânico agudo (delirium)

Deve ser diferenciado de evidência de doença orgânica, evidência de intoxicação e abstinência de substância química.

B - Psicose ou síndrome maníaca

Nas psicoses, ocorrem delírios, alucinações, discurso desconexo e incoerente, diminuição da atenção, irritabilidade e aumento da atividade motora. O diagnóstico específico será estabelecido após o controle da agitação. Algumas possibilidades são surto esquizofrênico, psicose reativa e psicose por drogas.

A síndrome maníaca é bastante parecida com a psicose. No entanto, o paciente apresenta, como sintoma predominante, alteração do humor, tendo-o anormalmente elevado, expansivo, com autoestima elevada, grandiosidade, pensamento rápido e aumento de atividades rotineiras e prazerosas (sexo, compras).

C - Síndrome ansiosa

O sintoma mais proeminente é a agitação ansiosa. O paciente geralmente não apresenta psicose ou discurso bizarro. O diagnóstico específico será realizado em um momento posterior, por especialista, quando a agitação estiver controlada. Alguns possíveis diagnósticos são agorafobia, transtorno de pânico, de ansiedade generalizada, de estresse pós-traumático, de personalidade e transtornos dissociativos ou conversivos.

- Contenção do paciente agitado

Deve-se tentar inicialmente a abordagem verbal, com diálogo a sós e em ambiente tranquilo, e, em seguida, informar a finalidade da presença do médico e explicar os procedimentos a serem realizados. Muitas vezes, essa conduta é impraticável. Se houver risco para o paciente ou para a equipe, o primeiro deverá ser contido fisicamente.

Mesmo quando se encontra uma causa orgânica para a agitação, pode ser necessário o tratamento sintomático. Nos casos de identificação da causa orgânica, geralmente a agitação é revertida após o tratamento da causa-base. Se necessário, deve-se sedar com Haldol® intramuscular. Se a agitação for decorrente de psicose ou de mania, o tratamento da causa-base ficará para um 2º tempo, sendo realizada na Emergência somente a sedação com Haldol® oral ou intramuscular, acompanhado ou não de lorazepam. O mesmo acontece em caso de síndrome ansiosa, em que a sedação é feita preferencialmente com lorazepam oral.

Na Emergência, apesar de já ter formulado um diagnóstico, deve-se apenas sedar o paciente, deixando a condução de um tratamento específico para a equipe especializada que cuidará posteriormente dele.

Após o controle da agitação, devem-se avaliar riscos e optar por internação, caso o paciente esteja incapaz de controlar seus impulsos, apresente ideação suicida, esteja psicótico ou pareça ter risco elevado de violência recorrente ou contínua. Caso não seja necessária a internação, dá-se sempre alta para o paciente, além de encaminhá-lo para serviço ambulatorial.

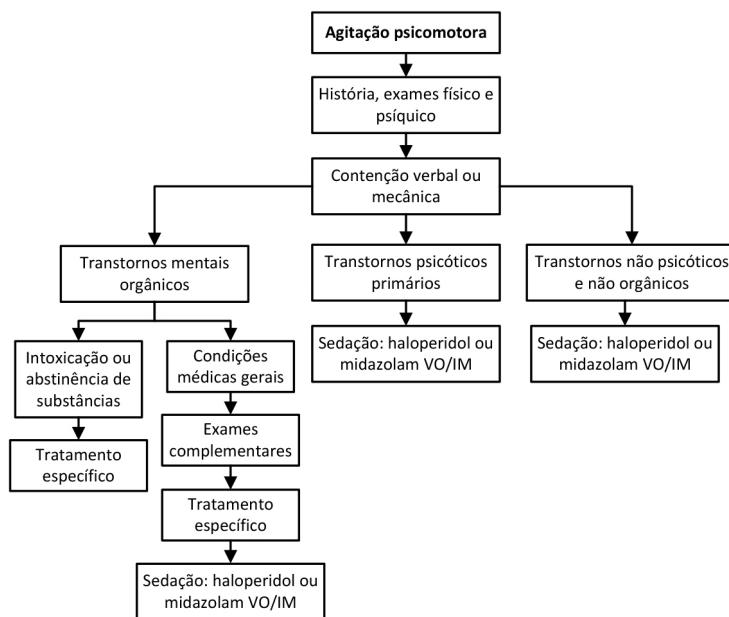


Figura 1 - Atendimento ao paciente com agitação psicomotora



2. Tentativa de suicídio

Fatores de risco para o suicídio

- Depressão grave (particularmente no início da doença); 70% dos suicídios decorrem de uma fase depressiva;
- Histórico familiar ou pessoal prévio de depressão ou tentativas de suicídio, abuso de álcool ou outras substâncias;
- Psicose;
- Agitação;
- Ansiedade grave;
- Insônia;
- Sexo masculino, com tentativas brutais e mais bem-sucedidas;
- Idade avançada (principalmente em associação a outras patologias clínicas);
- Falta ou perda de apoio social;
- Encarceramento;
- Perda recente;
- Crise pessoal ou causa para vergonha;
- Falta de um tratamento psiquiátrico ativo e mantido.

Conduta do médico

- Sempre perguntar sobre a ideação e o planejamento suicida de um paciente psiquiátrico;
- Quanto mais planejado, mais perigoso no sentido de haver novas tentativas;
- Qualquer distúrbio psiquiátrico associado ao uso de álcool aumenta o risco;
- Isolamento social, falta de amigos; não ser casado, não morar com outra pessoa, não ter filhos e não ser religioso são fatores que aumentam o risco, se associados a algum transtorno mental;
- Nunca desconsiderar os avisos: 90% dos que tentam o suicídio avisam antes;
- Quem fez uma tentativa tem 30% a mais de chances de repetir do que quem nunca tentou;
- Nos casos de psicoses agudas com pensamentos suicidas ou depressões delirantes com ideias suicidas, se não for possível a hospitalização do paciente, o acompanhante deverá estar alerta durante todo o tempo.

175

Psicofarmacologia e outros tratamentos em Psiquiatria

1. Antidepressivos

A - Tricíclicos

Impedem a recaptação de noradrenalina (NE) e de serotonina (5-HT), resultando em aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica. É importante o conhecimento do período de latência para a obtenção dos resultados terapêuticos. Normalmente, esses resultados são obtidos em um período de 15 a 30 dias após o início da utilização. Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são potentes anticolinérgicos, e, por essa característica, seus efeitos colaterais são acentuados e ocorrem logo no início do tratamento, sem período de latência.

Principais antidepressivos tricíclicos

Amitriptilina	Amytril®, Tryptanol®
Clomipramina	Anafranil®
Imipramina	Imipramina, Tofranil®
Maprotilina	Ludiomil®
Nortriptilina	Pamelor®

- Amitriptilina: 150 a 300mg/d;
- Clomipramina: 150 a 300mg/d;
- Imipramina: 150 a 300mg/d;

- Nortriptilina: 50 a 150mg/d (mais indicada a idosos, por seu menor efeito anticolinérgico). Os tricíclicos são contraindicados no 1º trimestre da gestação;
- Solicitar sempre eletrocardiograma, pelo risco de arritmias, e hemograma, pelo risco de leucopenia e plaquetopenia;
- Introduzir medicação em dose baixa e aumentar progressivamente até chegar à dose terapêutica.

a) Efeitos colaterais

- Boca seca;
- Vista turva;
- Aumento da pressão ocular;
- Retenção urinária;
- Taquicardia;
- Sonolência;
- Sedação;
- Fadiga;
- Tontura;
- Náusea;
- Obstipação;
- Nariz entupido;
- Distúrbios sexuais;
- Ganho de peso;
- Irritabilidade;
- Alterações de sono;
- Hipotensão;
- Confusão.

b) Indicações

Os ADTs estão indicados ao tratamento dos estados depressivos de etiologia diversa.

A amitriptilina está mais indicada aos casos de ansiedade associada a depressão, depressão com sinais vegetativos, dor neurogênica, anorexia e dor crônica grave (câncer, doenças reumáticas, nevralgia pós-herpética, neuropatia pós-traumática ou diabética). A clomipramina está mais indicada aos casos de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e outros transtornos de espectro ansioso.

c) Contraindicações

Bloqueio de ramo ventricular, glaucoma de ângulo fechado, prostatismo, pós-infarto agudo do miocárdio.

B - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) inibem a recaptação desta sem efeitos colaterais cardiovasculares nem ganho de peso. O efeito antidepressivo parece consequência do bloqueio seletivo da recaptação da serotonina (5-HT). A incidência de efeitos colaterais anticolinérgicos, anti-histamínicos e alfabloqueadores, assim como o risco de superdosagem, é menor nos ISRSs do que nos ADTs. Têm-se relatado sintomas de abstinência com a supressão brusca do tratamento com a paroxetina.

Os ISRSs estão indicados para o tratamento dos transtornos depressivos, do TOC, do transtorno do pânico, dos transtornos fóbico-ansiosos, da neuropatia diabética, da dor de cabeça tensional crônica e dos transtornos alimentares. A fluoxetina tem ação anorexígena, com discreta redução do peso corpóreo durante o seu uso.

Principais ISRSs

Citalopram	Cipramil®, Pramil®
Fluoxetina	Daforin®, Deprax®, Eufor®, Fluxene®, Nortec®, Prozac®, Verotina®
Paroxetina	Aropax®, Pondera®, Cebrilin®
Sertralina	Novativ®, Tolrest®, Zoloft®
Escitalopram	Lexapro®, Espran®

- Citalopram: 20 a 60mg/d;
- Fluoxetina: 20 a 80mg/d;
- Paroxetina: 20 a 40mg/d;
- Sertralina: 50 a 200mg/d;
- Efeitos colaterais: diarreia, náuseas, dispepsia, insônia, cefaleia, diminuição da libido, alteração na ejaculação;
- Boa escolha para pacientes com comorbidades clínicas, principalmente as cardiovasculares;
- Contraindicados para insuficiência hepática (metabolismo hepático – citocromo P450);
- Recomenda-se o uso pela manhã (insônia).

C - Inibidores da monoaminoxidase

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) promovem o aumento da disponibilidade da serotonina por meio da inibição da enzima monoaminoxidase, responsável pela degradação desse neurotransmissor intracelular. Não são drogas de 1^a escolha para depressão, mas apresentam excelente resultado nas depressões atípicas e nas fobias sociais. Os de inibição irreversível (tranilcipromina) têm o inconveniente de exigir restrição para alimentos com tiramina, como queijos, vinhos e feijão.

Principais IMAOs	
Tranilcipromina	Parnate®, Stelapar®
Moclobemida	Aurorix®

- Tranilcipromina (Parnate®): 50mg/d;
- Moclobemida (Aurorix®): 300 a 600mg/d;
- Efeitos colaterais: hipotensão postural, sudorese, tremores, taquicardia, insônia, disfunções sexuais.

Não se deve utilizá-los junto com ISRSs, pois isso pode desencadear a síndrome serotoninérgica (hipertermia, mioclonia, hipertensão, hiperatividade, tremor e sedação).

D - Atípicos

Caracterizam-se por serem os mais modernos, com melhor perfil de efeitos colaterais. No entanto, a eficácia é semelhante à dos demais tipos.

- Venlafaxina (serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico): 150 a 225mg/d;
- Reboxetina (noradrenérgico): 8 a 10mg/d;
- Fluvoxamina (serotoninérgico): 100 a 300mg/d;
- Mirtazapina (serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico): 15 a 45mg/d;
- Trazodona (serotoninérgico): 150 a 600mg/d;
- Duloxetina (serotoninérgico e noradrenérgico): 60 a 120mg/d;
- Desvenlafaxina (serotoninérgico e dopaminérgico): 50 a 300mg/d;
- Agomelatina – Valdoxan® (ação em receptores de melatonina): 25 a 50mg/d.

2. Neurolépticos

A - Tipos

a) Antipsicóticos sedativos

- Clorpromazina: 50 a 800mg/d;
- Levomepromazina: 25 a 50mg/d;
- Trifluoperazina: 2 a 4mg/d;
- Tioridazina: 50 a 300mg/d;
- Sulpirida: 200 a 800mg/d;
- Periciazina: 60mg/d (muito usada em casos de agitação, irritabilidade ou agressividade em outros problemas psiquiátricos, como demência ou retardamento mental).

Antipsicóticos sedativos são aqueles cujo principal efeito é a sedação, ao contrário dos antipsicóticos incisivos (como o haloperidol), cujo efeito principal é a remoção dos chamados sintomas produtivos (delírios e alucinações). Os antipsicóticos sedativos têm melhor indicação nos casos de agitação psicomotora.

b) Antipsicóticos incisivos

- Haloperidol: 5 a 15mg/d;
- Pimozida: 4 a 16mg/d;
- Pipotiazina: 10 a 20mg/d (também injetável – dose que varia de 25 a 200mg de pipotiazina undecanoato e pipotiazina palmitato);
- Zuclopentixol: 50 a 75mg/d.

Producem um bloqueio seletivo sobre o sistema nervoso central dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos D₂, levando a um aumento do intercâmbio de dopamina no nível cerebral.

c) Antipsicóticos atípicos e de última geração

- Amissulprida – Socian®: 600 a 1.200mg/d;
- Clozapina – Leponex®: 300mg/d. O uso dessa medicação requer cuidados básicos com os glóbulos brancos. O paciente deve fazer exames de sangue antes, no começo e durante todo o tratamento. A dose da medicação deve ser aumentada de forma que não afete o sistema imunológico;
- Olanzapina – Zyprexa®: 5 a 20mg/d;
- Quetiapina – Seroquel®: 50 a 800mg/d;
- Risperidona – Risperdal®: 2 a 6mg/d;
- Aripiprazol – Abilify®: 15 a 30mg/d;
- Ziprasidona – Geodon®: 40 a 160mg/d;
- Paliperidona – Invega®: 3 a 12mg/d.

São os antipsicóticos mais recentemente introduzidos no mercado. Esses medicamentos têm se mostrado novos e valiosos recursos terapêuticos nas psicoses refratárias aos antipsicóticos tradicionais, nos casos de intolerância aos efeitos colaterais extrapiramidais, bem como nas psicoses predominantemente com sintomas negativos, nas quais os antipsicóticos tradicionais podem ser ineficazes.

B - Efeitos colaterais

Dentre os efeitos colaterais provocados pelos neurolépticos, o mais estudado é a chamada impregnação neuroléptica, ou síndrome extrapiramidal.

a) Distonia aguda

Ocorre com frequência nas primeiras 48 horas de uso de antipsicóticos. Portanto, é uma das primeiras manifestações de impregnação pelo neuroléptico. Clinicamente, observam-se movimentos espasmódicos da musculatura do pescoço, da boca, da língua, e, às vezes, um tipo de crise oculógira. O tratamento desse efeito colateral é feito à base de anticolinérgeticos injetáveis intramusculares (biperideno), sempre eficazes em poucos minutos.

b) Parkinsonismo medicamentoso

Geralmente, acontece após a 1^a semana de uso dos antipsicóticos. Clinicamente, há tremor de extremidades, hipertonia e rigidez muscular, hipercinesia e fáscies inexpressiva. O tratamento com anticolinérgeticos ou antiparkinsonianos é igualmente eficaz. Como prevenção, pode-se optar pelo uso concomitante de antiparkinsonianos (biperideno) por via oral.

c) Acatisia

Ocorre geralmente após o 3º dia de medicação. Clinicamente, é caracterizada por inquietação psicomotora, desejo incontrolável de movimentar-se e sensação interna de tensão. O paciente assume uma postura típica de levantar-se a cada instante e de andar de um lado para o outro. Com frequência, é necessária a diminuição da dose ou a mudança para outro tipo de antipsicótico.

d) Discinesia tardia

Aparece após o uso crônico de antipsicóticos (geralmente após 2 anos). Clinicamente, caracteriza-se por movimentos involuntários, principalmente da musculatura orolinguofacial, ocorrendo protrusão da língua com movi-

mentos de varredura laterolateral, acompanhados de movimentos sincrônico da mandíbula. A discinesia tardia, que não responde a nenhum tratamento conhecido, tem sido menos frequente depois do advento dos antipsicóticos atípicos ou de última geração.

e) Síndrome neuroléptica maligna

Trata-se de uma forma raríssima de toxicidade provocada pelo antipsicótico. É uma reação adversa que depende mais do agente agredido do que do agente agressor, como uma espécie de hipersensibilidade a droga. Clinicamente, observa-se um grave distúrbio extrapiramidal acompanhado por intensa hipertermia (de origem central), aumento da CPK, diminuição da pressão arterial e distúrbios autonômicos. Também são observados efeitos autonômicos (segura da boca e da pele, constipação intestinal e dificuldade de acomodação visual) e endocrinológicos (amenorreia, galactorreia e ginecomastia). Leva a óbito à proporção de 20 a 30% dos casos e independe da dose de antipsicótico utilizada. A conduta consiste em suspensão do antipsicótico, internação em unidade intensiva, hidratação e utilização de um agonista dopamínérigo (bromocriptina) e miorrelaxantes (dantroleno).

3. Ansiolíticos e hipnóticos

Alprazolam	Apraz®, Frontal®, Tranquinal®
Bromazepam	Brozepax®, Deptran®, Lexotan®, Nervium®, Novazepam®, Somalium®, Sulpan®
Buspirona	Ansielon®, Ansitec®, bromoprida, Brozepax®, Buspanil®, Buspar®
Clobazam	Frisium®, Urbani®
Clonazepam	Rivotril®
Clordiazepóxido	Psicosedin®
Cloxa zolam	Elum®, Olcadil®
Diazepam	Ansilive®, Calmociteno®, diazepam, Katrium®, Noam®, Somaplus®, Valium®
Lorazepam	Lorium®, Lorax®, Mesmerin®

Os benzodiazepínicos são capazes de estimular mecanismos que normalmente equilibram estados de tensão e ansiedade no cérebro. Aparentemente, o efeito ansiolítico está relacionado a um sistema de neurotransmissores gabaminérgicos do sistema límbico. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor com função inibidora, capaz de atenuar as reações serotoninérgicas responsáveis pela ansiedade. Os benzodiazepínicos seriam, assim, agonistas (simuladores) desse sistema, agindo nos receptores gabaminérgicos. Como consequência dessa ação, os ansiolíticos produzem uma depressão da atividade do nosso cérebro, caracterizada por:

- Diminuição de ansiedade;
- Indução ao sono;
- Relaxamento muscular;
- Redução do estado de alerta;
- Possivelmente, efeitos fortemente aumentados pelo álcool.

4. Estabilizadores de humor

Carbamazepina	Carbamazepina, Tegretard®, Tegretol®
Carbonato de lítio	Carbolim®, Carbolitium®, Litiocar®, Neurolithium®
Ácido valproico	Depakene®, Valpakine®
Divalproato de sódio	Depakote®
Lamotrigina	Lamictal®, Neurim®
Gabapentina	Neurotin®, Progresse®

São substâncias utilizadas para a manutenção da estabilidade do humor, não sendo essencialmente antidepressivas nem sedativas. As indicações exclusivas são os transtornos afetivos bipolares e os episódios de mania (euforia) ou de hipomania.

A - Carbamazepina

Metabolizada no fígado, um dos seus metabólitos tem atividade anticonvulsivante, antidepressiva e antineurálgica. Apresenta, como reações adversas, visão turva, cefaleia contínua, aumento da frequência de crises convulsivas.

vas, sonolência e debilidade. Em diabéticos, pode ocorrer aumento de açúcar na urina. Letargia, debilidade, náusea, vômitos, confusão ou hostilidade, anomalias neurológicas ou estupor sugerem hiponatremia.

B - Carbonato de lítio

O lítio não se une às proteínas plasmáticas nem é metabolizado, e eliminam-se 95% de forma inalterada, pelos rins. A eliminação é inicialmente rápida e, após tratamento prolongado, torna-se mais lenta. Na forma ativa, 80% do lítio podem ser reabsorvidos no túbulo proximal. O início de sua ação terapêutica pode levar de 1 a 3 semanas. É o medicamento de 1^a escolha para o início do tratamento, principalmente em casos de mania.

- Reações adversas

- Maior frequência de micção, aumento da sede, náuseas, tremor das mãos, desvanecimentos, taquicardia, pulso irregular, dispneia ao esforço, sonolência, confusão, hipotireoidismo, bório. É aconselhável efetuar exames do lítio sérico durante o tratamento;
- Faixa terapêutica: litêmias entre 0,6 e 1,2mEq/L. Dose aproximada de 900 a 1.200mg/d;
- Litemia >1,5 – intoxicação: náuseas, vômitos, diarreia, tremores grosseiros, moleza e disartria;
- Contraindicações ao uso: gravidez, lactação, disfunção renal ou cardíaca grave.

5. Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia é um tipo de tratamento biológico altamente eficaz e extremamente seguro para transtornos mentais. Desde o seu princípio, nos anos 1930, foi utilizada para condições psiquiátricas nas quais outros tratamentos tiveram pouco ou nenhum benefício. O tratamento consiste na aplicação de uma carga elétrica no cérebro, com o paciente anestesiado, devendo-se realizar concomitantemente controle cardíaco, saturação e controle da pressão arterial.

Indicações
- Depressão grave;
- Idosos;
- Gestação e transtorno mental;
- Catatonias;
- Falha das medicações.

Contraindicações
- Infarto do miocárdio recente (até 6 meses);
- Condições que aumentam a pressão intracraniana (tumores ou hematomas);
- Aneurisma cerebral ou sangramentos cerebrais;
- Arritmias (devem ser avaliadas por um cardiologista).

6. Estimulação transmagnética

A estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência sobre o córtex pré-frontal dorsilateral esquerdo apresenta resultados satisfatórios e significativos no tratamento de pacientes com depressão maior. É uma técnica neurofisiológica que permite a indução de um campo magnético no cérebro de maneira indolor e não invasiva, aplicada colocando-se uma espiral metálica envolta em plástico (bobina) sobre a cabeça para a emissão de pulsos magnéticos que atuam sobre o cérebro de maneira focalizada. Dependendo da frequência utilizada, os estímulos podem aumentar ou diminuir a atividade da área cerebral atingida, sendo possível aplicar terapeuticamente, modulando (equilibrando) o funcionamento neuronal de acordo com o problema apresentado.

GERIATRIA



176

Epidemiologia do envelhecimento

Transição demográfica e epidemiológica

- A transição demográfica é caracterizada por taxa de fecundidade baixa e pela redução da mortalidade nas idades mais avançadas;
- O Brasil está passando pela transição demográfica. A população idosa está crescendo em ritmo acelerado. O grupo de quem está acima dos 80 anos é o que mais cresce, e as taxas de mortalidade são menores entre o sexo feminino;
- O processo de envelhecimento individual é diferente do que chamamos envelhecimento populacional. O processo demográfico baseia-se na média de idade da população, em taxas de fecundidade baixas. Uma população sujeita a esse processo altera-se em termos de estrutura familiar, demanda por serviços e políticas públicas, bem como por distribuição de recursos, e da própria economia (se pensarmos em população economicamente ativa e aposentados);
- Para haver envelhecimento populacional, é necessário, portanto, taxa de fecundidade baixa, representada pelo número médio de filhos que uma mulher teria até o fim de seu período reprodutivo (também chamado número médio de filhos por mulher). Além da taxa de fecundidade baixa, é necessária a redução da mortalidade nas idades mais avançadas;
- A menor mortalidade em todas as idades tem grande impacto na distribuição etária de toda a população, especialmente na mais idosa. A expectativa de vida de um indivíduo de idade x é definida como a quantidade de anos em média que se espera que um indivíduo na idade x sobreviva. A expectativa de vida ao nascimento é o dado mais conhecido e mais divulgado pela mídia, que, no Brasil, é de 75,5 anos, segundo dados do IBGE publicados em 2016, sendo que para as mulheres essa expectativa é de 79,1 anos e para os homens, de 71,9 anos;
- A transição epidemiológica diz respeito às mudanças ocorridas nos padrões de morte, morbidade e invalidez. Characteriza-se pelo aumento de doenças crônicas não transmissíveis e diminuição de doenças infecciosas e transmissíveis;
- O maior desafio da sociedade é contribuir para que os idosos possam viver sua vida com o máximo de qualidade possível, inseridos na sociedade, sendo valorizados e respeitados nas suas limitações.

177

Aspectos biológicos do envelhecimento

1. Envelhecimento

Quando o assunto é envelhecimento, primeiramente é preciso compreender que existem diversos tipos, sendo os mais comuns àqueles que caracterizam as seguintes idades: biológica, cronológica, psicológica e social. O envelhecimento é um processo pelo qual o organismo passa a partir do final da 3^a década, que evidência declínio de reservas orgânicas e dificuldade de adaptação do organismo ao meio ambiente, levando a maior incidência de doenças e maior risco de morte. Envelhecer é um processo multifatorial, no âmbito individual, e heterogêneo, no âmbito populacional.

2. Diferença entre senescência (senectude) e senilidade

Senescência	Alterações orgânicas e funcionais inerentes ao envelhecimento normal
Senilidade	Alterações no organismo determinadas por doenças

Senescência	Senilidade
Presbiopia	Catarata
Presbiacusia	Transtorno cognitivo/demência
Xerodermia	Osteoartrose
Alteração trófica genital	Incontinência urinária
Diminuição do metabolismo basal	Hipotireoidismo
Boca seca	Perda dentária

3. Teorias do envelhecimento

Teorias estocásticas	
Uso e desgaste	Postula que o envelhecimento decorre de danos acumulados pelos usos celular, orgânico ou sistêmico. Não é uma teoria muito aceita.
Proteínas alteradas	São moléculas de longa vida que levam a alteração da função celular.
Mutações somáticas e dano ao DNA	Correlacionam-se mais com a presença de câncer do que com a alteração de função.
Erro catastrófico	Trata-se de declínio da capacidade funcional, causado pelo efeito cascata a partir da transcrição e da tradução incorretas de DNA
Dano oxidativo/radicais livres	Os níveis de estresse oxidativo aumentam/acumulam com a idade.
Acúmulo de lipofuscina	Depósito tecidual ocorre com envelhecimento, difícil correlacionar com função/doença.
Teorias sistêmicas	
Metabólica	A taxa metabólica basal diminui com o envelhecimento.
Genética	Sugere que alterações genéticas causam as modificações do envelhecimento.
Apoptose	É fundamental para manter a homeostasia do organismo.
Fagocitose e autofagia	Fagocitose de células senescentes e autofagia pela incapacidade de reciclagem celular são características do envelhecimento.
Neuroendócrino	Sua alteração levaria ao desequilíbrio homeostático, senilidade e morte.
Imunológica	O déficit desse sistema pode correlacionar-se com doenças autoimunes e câncer.
Hormese, resistência ao estresse	Há dificuldade de resposta a agentes estressores. A hipótese da hormese é a base científica a um estilo de vida saudável.

178

Fisiologia do envelhecimento

Alterações fisiológicas do organismo com o envelhecimento	
Composição corpórea	
Pele	Redução de água intracelular, melanócitos, tecido subcutâneo e fibras elásticas e colágenas e aumento na porcentagem de gordura corpórea
Musculatura	Perda de massa muscular e infiltração gordurosa do músculo
Sistema respiratório	
Redução da complacência	Diminuição da altura das vértebras, cifose, calcificação de articulações
Mecanismos de defesa	Muco espesso e redução do clearance mucociliar
Função pulmonar	Redução da capacidade vital, do VEF1 e do peak flow e aumento do volume residual
A sensibilidade de quimiorreceptores carotídeos diminui, e a paO_2 sanguíneo decai a uma taxa de 1mmHg por ano após 60 anos. O cálculo pode ser feito pela fórmula $\text{PaO}_2 = 104 - (0,27 \times \text{idade})$ ou $\text{PaO}_2 = 100 - [(0,32 \times (\text{idade})) + 5\text{mmHg}]$.	
Sistema cardiovascular	
<ul style="list-style-type: none"> - Degeneração muscular e proliferação de fibroblastos; - Depósito de gordura/proteína amiloide e calcificação progressiva; - Alteração da camada média arterial e diminuição de elastina; - Calcificação e tortuosidade de vasos, diminuição da resposta beta-adrenérgica e menor resposta inotrópica. 	
Sistema gastrintestinal	
Boca	Diminuição de dentes e secreção salivar e dificuldade de mastigação e deglutição
Esôfago	Aperistalse, distúrbios funcionais do esfínter inferior e contrações não propulsivas
Estômago	Diminuição da secreção de bicarbonato, prostaglandinas e secreção de HCl e pepsina
Pâncreas	Fibrose, lipoatrofia e aumento de densidade do parênquima
Intestino delgado	Propensão a malformações vasculares
Intestino grosso	Propensão à presença de divertículos, além de redução da absorção de vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, cálcio, cobre e zinco
Fígado	Diminuição do retículo endotelial liso de hepatócitos, o que leva à redução da capacidade de metabolizar medicamentos (redução de metabolismo fase I)

Sistema urinário

- Espessamento da membrana basal, diminuição do número de glomérulos e da taxa de filtração glomerular, déficit de resposta ao hormônio antidiurético e hiperplasia prostática;
- Cálculo do *clearance* de creatinina = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso em kg}/72 \times \text{creatinina} (\times 0,85 \text{ para o sexo feminino})$.

Sistema nervoso

Diminuição do volume e do peso cerebral, espessamento das meninges, aumento quantitativo do liquor e diminuição de peso do cerebelo

Sistema endócrino

No homem, diminuição de testosterona, deidroepiandrosterona e sulfato de deidroepiandrosterona, e, na mulher, aumento do colesterol LDL e queda do HDL, perda de massa óssea, redução da produção ovariana de estrogênio, atrofia urogenital e perda da libido

179

Avaliação funcional

Autonomia	Capacidade de autogoverno, associada a liberdade de escolha, privacidade, autorregulação e independência moral
Funcionalidade	Capacidade do indivíduo, independência ou dependência de outros ou de equipamentos para executar as suas atividades, simples ou complexas

Atividades Básicas de Vida Diária (ABVDs, por Katz)

Atividades	Descrições	Sim/Não
Banhar-se	Não recebe ajuda ou somente para parte do corpo.	()
Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para amarrar os sapatos.	()
Higiene pessoal	Vai ao banheiro, usa-o, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador ou bengala).	()
Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador ou bengala).	()
Continência	Controla completamente a urina e as fezes.	()
Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão).	()

Fonte: Katz, S, Downs, TD, Cash, HR, et al. *Gerontologist*, 10:20-30, 1970.

Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs, por Lawton)

Atividades	Não consegue = 1 Com ajuda parcial = 2 Sem ajuda = 3
Consegue usar o telefone?	()
Consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	()
Consegue fazer compras?	()
Consegue preparar as próprias refeições?	()
Consegue arrumar a casa?	()
Consegue fazer os trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?	()
Consegue lavar e passar a roupa?	()
Consegue tomar seus remédios na dose e no horário corretos?	()
Consegue cuidar de suas finanças?	()

Fonte: Lawton, Brody, 1969.

Avaliação geriátrica ampla	
Definição	
Processo diagnóstico multidimensional, geralmente interdisciplinar, que visa obter um diagnóstico global por meio das avaliações clínica, sensorial, funcional, nutricional, de equilíbrio, de marcha, de fragilidade, de polifarmácia, cognitiva, de humor, socioambiental e de espiritualidade. A partir dessa avaliação, são propostas medidas preventivas, terapêuticas e de reabilitação.	
Instrumentos utilizados	
Subdimensões	Instrumentos de avaliação
Equilíbrio e mobilidade	POMA (<i>Performance Oriented Mobility Assessment</i>)
Suportes familiar e social	Apgar familiar e de amigos
Condições ambientais	Avaliação da segurança do ambiente familiar e dos espaços coletivos e urbanos
AVDs (Atividade da Vida Diária)	- Escala de Barthel; - Índice de Katz; - Escala de Lawton; - Medida de independência funcional.
AIVDs (Atividades Instrumentais da Vida diária)	- Escala de Lawton; - Questionário das atividades funcionais de Pfeffer; - Medida de independência funcional.
Nutricional	- Medidas antropométricas: · Peso; · Altura; · Circunferência da panturrilha; · Circunferência abdominal; · Índice de massa corpórea; · Miniavaliação nutricional.

180

Promoção à saúde e vacinação

A presença de doença não é um marcador de má qualidade de vida no paciente idoso.

As doenças crônicas são transmissíveis trazem debilidade, que acabam por tolher a qualidade de vida, porém isso não é uma regra, e a função do médico é reduzir as limitações impostas pelas doenças por meio de medidas de saúde que envolvam as prevenções primária, secundária e terciária. O desenvolvimento de doenças crônicas, declínio funcional e perda de independência não são condições inerentes ao envelhecimento.

O aumento do número de idosos independentes e ativos e a manutenção de suas capacidades são um desafio aos serviços de saúde de todo o mundo. Promoção à saúde significa uma série de estratégias visando maximizar a quantidade e, principalmente, a qualidade de vida dos indivíduos.

Indivíduos que procuram manter hábitos de vida saudáveis têm menor risco de desenvolverem doenças crônicas. Estilo de vida saudável pode ser definido como o conjunto de práticas que visam evitar comportamentos danosos à saúde, aliados a uma abordagem pró-ativa da saúde como um todo. A base da promoção à saúde é manter uma dieta balanceada e a prática de exercício físico regular durante toda a vida. A prescrição de atividade física para o idoso deve levar em conta uma série de fatores: comorbidades, capacidade funcional, preferência do paciente, frequência, intensidade, duração etc.

A vacinação, por sua vez, reduz hospitalizações, complicações hospitalares, sequelas, custos para a rede de saúde e mortes.

Quando comparado ao adulto, o idoso está mais vulnerável a infecções pelas próprias alterações imunológicas da idade. A presença de doenças crônicas não só o deixa vulnerável, como também trás maior mortalidade a um evento infeccioso como uma gripe – normalmente considerado benigno e autolimitado.

1. Recomendações de prevenção primária ao idoso

Atividade física
- Benefício desde o início;
- Programa de exercícios a fim de manter força, marcha e equilíbrio, recomendado para a prevenção de quedas;
- Atividade aeróbica moderada a intensa por ao menos 30 minutos, 5 dias por semana;
- Tipo de exercício e intensidade de acordo com o perfil físico e de saúde do paciente.
Tabaco
A cessação reduz o risco coronariano, o aparecimento de neoplasias e a doença pulmonar obstrutiva crônica.
Álcool
- Evitar o abuso;
- Benefícios cardiovasculares com ingestão leve (por exemplo, 1 cálice de vinho ao dia).
Imunizações
- Hepatite B: 3 doses;
- Febre amarela: a cada 10 anos, porém, em pessoas com mais de 60 anos, deve-se ter cautela na indicação da vacina, pois há risco nessa faixa etária (devido a redução da imunidade inerente ao próprio envelhecimento) de desenvolvimento da Doença Viscerotrópica Aguda (DVA), que ocorre até o 10º após a vacinação e é semelhante à própria febre amarela;
- Influenza sazonal: anual para pessoas com 60 anos ou mais;
- Pneumocócica 23-valente;
- Dupla-adulto: a cada 10 anos;
- Herpes-zóster: dose única.

2. Prevenção secundária – screening

Doenças	Em quem?	Como?
Câncer de mama	Mulheres	Exame clínico + mamografia (anuais)
Câncer de cólon e reto	Todos	Colonoscopia a cada 10 anos a partir dos 50 anos ou sangue oculto anualmente
Câncer de próstata	Homens	Controverso (não há evidência suficiente; alguns recomendam toque retal + PSA)
Câncer de pele	Todos	Exame clínico (evidências insuficientes)
Câncer de boca	Todos	Exame clínico (evidências insuficientes)
Câncer de colo de útero	Mulheres	Colpocitologia oncotíca (3 exames consecutivos negativos e ausência de atividade sexual tornam esse rastreio desnecessário) após os 64 anos
Doença cardiovascular	Pacientes com 1 ou mais fatores de risco (além da idade) – que praticam atividade física	Eletrocardiograma de esforço
Obesidade	Todos	Índice de massa corpórea + circunferência abdominal
Diabetes	Todos	Glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada
Hipertensão	Todos	Pressão arterial
Dislipidemia	Todos	Colesterol total e frações + triglicérides
Hipo ou hipertireoidismo	Mulheres	TSH
Osteoporose	Todas as mulheres e todos os homens com risco	Densitometria óssea (mulheres idosas e homens acima de 75 anos)
Aneurisma da aorta abdominal	Homens acima de 75 anos, com histórico de tabagismo	Exame clínico e ultrassonografia em indivíduos com pelo menos 1 fator de risco
Demência	Pessoas com queixas ou sinais de declínio cognitivo	Miníexame do estado mental
Depressão	Pacientes com queixas ou sinais	Questionário específico

3. Prevenção terciária – reabilitação

Uma vez estabelecidas as doenças e as suas sequelas, iniciam-se os esforços para manter a funcionalidade ou para tentar recuperar o patamar de funcionalidade anterior.

Reabilitação

Trabalho contínuo, dinâmico e multiprofissional que visa recuperar um déficit ou uma sequela deixados por uma doença ou evento agudo.

Vacinação

- Vacinas recomendadas ao idoso no calendário brasileiro de vacinação: *influenza*, pneumonia, tétano e difteria;
- Esquema vacinal do idoso:
 - *Influenza*: anual;
 - Pneumocócica: dose 23-valente (rede pública – para moradores de casa de repouso, com reforço único em 5 anos);
 - Dupla-adulto (dT): a cada 10 anos (em caso de dúvida sobre quando foi a última dose ou se há mais de 10 anos, revaccinar com as 3 doses habituais);
 - Herpes-zóster: dose única (não disponível para idosos na rede pública).

181

Demências

A maioria dos idosos apresenta alterações cognitivas muito leves ou insignificantes do ponto de vista clínico. A demência é uma síndrome que se caracteriza pelo declínio cognitivo (pelo menos 2 funções cognitivas), com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo.

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. É considerada a forma mais comum de demência entre os idosos.

1. Funções cognitivas

- Memória;
- Julgamento;
- Abstração;
- Atenção;
- Orientação;
- Funções executivas;
- Linguagem;
- Cálculo;
- Concentração;
- Raciocínio;
- Praxias/gnosia;
- Crítica.

Definição

- Há deterioração global da cognição, em que apenas o déficit de memória é insuficiente para o diagnóstico, e as anormalidades cognitivas atrapalham as atividades de vida diária e representam uma alteração no desempenho anterior. O rebaixamento do nível de consciência, ou *delirium*, é critério de exclusão;
- Há deterioração da personalidade e do comportamento. O curso é crônico e progressivo;
- O diagnóstico de probabilidade é clínico e corroborado por testes neuropsicológicos, e os exames complementares são necessários para o diagnóstico etiológico e a exclusão de outras causas de pseudodemência.

Transtorno cognitivo leve

Há maior déficit de memória ou de outra esfera cognitiva do que o esperado para a idade (e nível de escolaridade), porém sem perdas da cognição global e sem prejuízo da funcionalidade.

Avaliação cognitiva

- Miniexame do estado mental (MEEM);
- Teste do relógio;
- Teste de fluência verbal;
- CDR: 6 categorias – memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais.

Tipos de demência**Doença de Alzheimer**

O diagnóstico provável é observado por história e exame clínico compatíveis, perda cognitiva documentada pelo MEEM ou outra escala; déficit em 2 ou mais áreas da cognição; piora progressiva sem distúrbio da consciência; início entre 40 e 90 anos e ausência de outros distúrbios sistêmicos, neurológicos ou psiquiátricos que poderiam causar os déficits observados.

Demência vascular

É decorrente de doença cerebrovascular, presente no paciente com fatores de risco para doença cardiovascular. É clásica por sua evolução em degraus, de acordo com os eventos, deixando sequelas e sinais focais. Porém, se a doença for de pequenos vasos, poderá não haver déficit focal. O diagnóstico é feito com base na história clínica e pela presença de alterações no exame neurológico e em exame de neuroimagem.

Doença de Lewy

Suas características marcantes são curso flutuante, presença de alucinações, principalmente visuais, rigidez, bradicinesia e sensibilidade a antipsicóticos típicos.

Demência frontotemporal

Diferencia-se da doença de Alzheimer por comprometimento comportamental precoce e de memória mais tardio. O início é mais precoce do que o de outras demências, e a progressão é mais rápida do que a doença de Alzheimer, apresentando maior fator hereditário associado.

Demências potencialmente reversíveis/pseudodemências

São os distúrbios cognitivos e comportamentais potencialmente reversíveis com o tratamento específico da causa-base. As principais classes de drogas relacionadas ao declínio cognitivo são hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos e antipsicóticos. Outros são antidepressivos e corticosteroides. As intoxicações por mercúrio, alumínio, chumbo e arsênio também estão associadas a neuropatias periféricas, bem como a sintomas extrapiramidais.

Tratamento

Inibidores da acetilcolinesterase somente são indicados a casos de doença de Alzheimer, doença de Lewy e demência vascular.

Prevenção de demências

- Dieta com peixes e ômega-3 pode reduzir o risco de Alzheimer;
- Dieta rica em colesterol ou ácido graxo (originário de carne vermelha) pode aumentar o risco;
- Estilo de vida saudável, atividade física, atividades cognitivas e interação social têm grande papel na qualidade de vida;
- Um estudo epidemiológico mostrou correlação protetora com anti-inflamatórios, porém não foi confirmado por ensaio clínico;
- *Ginkgo biloba* – a revisão sistemática mostrou resultados inconsistentes.

2. Demências potencialmente reversíveis

Comprometimento do sistema nervoso central

- Hidrocefalia de pressão normal;
- Infecção pelo HIV;
- Sífilis terciária;
- Lesões neoplásicas;
- Hematoma subdural.

Tóxico-metabólicas

- Deficiências nutricionais ou vitamínicas (vitamina B12);
- Hipotireoidismo;
- Uremia;
- Medicamentos.

Psiquiátricas

Depressão

3. Miniexame do estado mental

1. Em que dia estamos?

- a) () Ano
- b) () Semestre
- c) () Mês
- d) () Dia do mês
- e) () Dia da semana

2. Onde estamos?

- a) () Local da consulta (consultório/hospital)
- b) () Rua
- c) () Bairro
- d) () Cidade
- e) () Estado

3. Repita as palavras (as 3 de uma vez, e o paciente repete):

- a) () Caneca
- b) () Tijolo
- c) () Tapete

4. Subtrações: 100 - 7 (5 vezes sucessivas) ou perguntar com dinheiro (se de R\$ 100,00 gastar R\$ 7,00, quanto fica?)

- a) () 93
- b) () 86
- c) () 79
- d) () 72
- e) () 65

Observação: caso o paciente não saiba fazer contas ou se recuse, pedir para soletrar a palavra "mundo" de trás para frente (1 ponto para cada letra).

5. Repita as palavras que disse há pouco (caneca, tijolo, tapete) – 1 ponto para cada palavra.**6. Mostre um relógio e pergunte “O que é isto?” e faça o mesmo com uma caneta – 1 ponto para cada objeto nomeado corretamente.****7. Repita o seguinte: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.****8. Siga uma ordem em 3 estágios:**

- a) () Pegue este papel com a mão direita.
- b) () Dobre-o ao meio.
- c) () Ponha-o no chão.

9. Leia e execute o seguinte (mostre uma folha em que está escrito “Feche os olhos”).**10. Escreva uma frase e permita que o paciente escreva uma sentença (deve haver sujeito e verbo).****11. Copie este desenho (dê uma folha com 2 pentágonos se cruzando, formando um quadrilátero em sua intersecção).**

Observação: o resultado do minimental se dá de acordo com o grau de escolaridade do paciente.

182

Delirium

O *delirium*, também chamado estado confusional agudo, caracteriza-se pela alteração aguda das funções cognitivas do indivíduo (memória, linguagem, pensamento, localização temporoespacial e atenção). É uma entidade potencialmente reversível e, como o próprio nome diz, de instalação aguda (horas, dias ou poucas semanas). Seu principal sinal clínico é o curso flutuante. Há 3 formas clássicas de apresentação: hipoativa, hiperativa e mista. É fácil compreender que a forma hipoativa cursa com sonolência, menor nível de atividade e letargia, por isso é menos diagnosticada. A forma hiperativa é mais chamativa, e o paciente geralmente apresenta agitação psicomotora e é levado ao pronto-socorro por tal motivo. Quanto à forma mista, esta apresenta alternância entre esses 2 estados clássicos.

A incidência de *delirium* varia muito com a literatura, até porque é uma condição cenário-dependente. As mudanças ambientais podem desencadear um quadro, logo a incidência varia com o local estudado – domicílio, hospital, UTI ou instituição de longa permanência.

1. Fatores de risco

- Síndrome demencial de qualquer etiologia (mais importante);
- Doenças orgânicas crônica e grave;
- Idade avançada;
- Polifarmácia;
- Déficit sensorial – visual e auditivo;
- Desnutrição ou déficit vitamínico (especialmente tiamina);
- Estresse psicológico e baixo suporte social.

2. Fatores desencadeantes

Distúrbios metabólicos

- Distúrbio hidroeletrolítico;
- Hipo ou hiperglicemia;
- Hipóxia;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática;
- Hipo ou hipertireoidismo.

Infecções

- Pneumonia;
- Infecção urinária;
- Sepse;
- Meningite.

Substâncias

- Benzodiazepínicos;
- Anticonvulsivantes;
- Antidepressivos;
- Antiparkinsonianos;
- Hipotensores;
- Bloqueadores H2;
- Digitálicos;
- Corticoides;
- Fenotiazinas;
- Antibióticos;
- Hipoglicemiantes;
- Quimioterápicos;
- Álcool ou drogas ilícitas.

Doenças cardíacas

- Arritmias;
- Síndrome coronariana aguda;
- Insuficiência cardíaca descompensada.

Desordens do sistema nervoso central

- Tumores;
- Metástases;
- Epilepsia;
- Acidente vascular (isquêmico ou hemorrágico);
- Encefalopatia hipertensiva;
- Convulsões ou *status* não convulsivo.

Traumas

- Anestesia;
- Cirurgia;
- Queimadura;
- Fratura.

Ambientais

- Uso de cateter vesical;
- Mudança de ambiente;
- Estresse em geral.

Outros

- Retenção fecal ou urinária;
- Dor;
- Déficit sensorial – visual ou auditivo (retirada de prótese auditiva ou visual);
- Padrão sono-vigília alterado;
- Estado nutricional – deficiência de B12, niacina ou folato;
- Hipo ou hipertermia;
- Queimaduras ou eletrocussão.



3. Diagnóstico

- Habilidade reduzida em manter a atenção a estímulos externos e desvio da atenção a novos estímulos;
- Pensamento desorganizado, indicado por divagações ou discursos desconexos e incoerentes;
- Fatores associados que auxiliam no diagnóstico:
 - Reduzido nível de consciência;
 - Distúrbios perceptivos;
 - Distúrbios do ciclo sono-vigília;
 - Aumento ou diminuição da atividade psicomotora;
 - Desorientação temporoespacial;
 - Alteração da memória.
- Achados clínicos desenvolvidos em curto período, com tendência a flutuação durante o dia;
- Evidência de fator orgânico específico, ou sua presunção, na etiologia do distúrbio.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais – Associação Americana de Psiquiatria, 5ª edição (DSM-V).

4. Confusion Assessment Method (CAM)

Considerar o diagnóstico de *delirium* se houver 1 e 2, e quando 3a ou 3b são positivos:

1. Início agudo e curso flutuante	Há evidência de mudança aguda no estado mental da linha de base do paciente? O comportamento (anormal) flutua durante o dia (tende a começar e a parar, ou a aumentar e a diminuir em termos de gravidade)?
2. Inatenção	O paciente tem dificuldade em focar a atenção ou em se manter a par do que está sendo dito?
3a. Pensamento desorganizado	O paciente tem pensamento desorganizado incoerente, como uma conversa desconexa ou irrelevante, fluxo incerto ou ilógico de ideias, ou há mudança imprevisível, de assunto a assunto?
3b. Alteração da consciência	Em geral, como você classificaria o nível de consciência (alerta, vigilante, letárgico, estupor ou coma)? Considera-se positiva qualquer resposta diferente de "alerta".

5. Diferenças entre *delirium* e demência

Características	<i>Delirium</i>	Demência
Início	Agudo	Insidioso
Curso	Flutuante	Estável
Consciência	Reduzida	Clara
Atenção	Prejudicada	Normal (exceto quadro avançado)
Cognição	Prejudicada	Prejudicada
Orientação	Prejudicada	Prejudicada
Linguagem	Frequentemente incoerente, lenta ou rápida	Dificuldade em encontrar palavras e perseveração
Alucinação	Frequentemente presente	Frequentemente ausente

6. Tratamento

São princípios de prevenção e tratamento do *delirium*:

- Evitar fatores desencadeantes ou agravantes;
- Identificar e tratar a causa-base;
- Promover suporte e cuidado para prevenir declínio físico e cognitivo;
- Controlar comportamentos perturbadores (agressividade, agitação);
- Preferir antipsicóticos atípicos, ou haloperidol, em dose baixa; benzodiazepínicos, apesar de terem início de ação mais rápido, podem piorar a confusão e prolongar o quadro.

7. Medidas para evitar *delirium*

- Adequação ambiental, com sinais de passagem do tempo (relógio, calendário, ambiente com luz natural e permitir o escuro no quarto à noite);
- Acompanhamento de familiares e de equipe multiprofissional instruída;

- Correção de déficit sensorial – prótese auditiva e óculos;
- Estímulo a ingestão alimentar, hidratação e mobilidade;
- Observação e correção das retenções fecal e urinária;
- Tratamento da dor;
- Uso racional de medicações e de psicotrópicos especialmente;
- Evitar contenção física e restrição ao leito.

183

Fragilidade

Podemos ver a fragilidade como um estado de vulnerabilidade aumentada e habilidade para manter a homeostasia reduzida. O processo de fragilidade tem, como fatores subjacentes, as alterações fisiológicas e biológicas relacionadas com a idade e é moldado pela presença de doença(s).

Fragilidade	Trata-se de uma síndrome geriátrica cuja base do tripé é composta por desregulação neuroendócrina, sarcopenia e disfunção imunológica.
Fisiopatologia	O processo tem, como fatores subjacentes, as alterações fisiológicas e biológicas relacionadas com a idade e é moldado pela presença de doença(s).

Critérios diagnósticos propostos por Fried: 3 objetivos e 2 subjetivos

- Redução da força de preensão palmar;
- Redução da velocidade de marcha;
- Perda de peso não intencional;
- Sensação de exaustão;
- Baixa atividade física.

Tratamento

- Mudança de estilo de vida;
- Suspensão do tabagismo;
- Atividade física;
- Uso racional de medicação, evitando a polifarmácia;
- Tratamento rigoroso de doenças crônicas;
- Correção rápida de doenças agudas;
- Prevenção de quedas;
- Suplementação alimentar;
- Suplementação hormonal (quando indicada).

A presença da síndrome traz maior risco de desfechos desfavoráveis (quedas, internações, institucionalização, morte etc.).

184

Polifarmácia

Percebemos uma grande variabilidade individual entre idosos, desde pacientes que são independentes e não tomam nenhuma medicação até pacientes frágeis e dependentes que utilizam várias substâncias diariamente. Polifarmácia é um conceito muito utilizado em Geriatria; apesar de não haver consenso sobre o número de medicações, o mais aceito na literatura é quando há uso simultâneo, pelo paciente, de 5 ou mais medicações (ou menos, com alto risco de efeitos adversos).

Atenção com os seguintes fatos

- Geralmente, há mais de 1 médico prescritor, de serviços ou de especialidades diferentes;
- A adesão ao tratamento é tão menor quanto maior é o número de medicações prescritas;
- Comumente, há dificuldade no relato de todas as medicações e doses tomadas;
- Fitoterápicos, ervas ou medicações que "o farmacêutico recomendou" em geral não são lembradas ou são omitidas na consulta;
- O tempo de consulta, normalmente, é insuficiente para a extração desses dados de anamnese e para a orientação do esquema terapêutico.

Razões para uma medicação ser considerada inadequada ao idoso

- Dosagem inapropriada;
- Propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas impróprias;
- Perfil inaceitável de efeitos colaterais;
- Alto potencial de interação medicamentosa;
- Prescrição duplicada ou redundante;
- Duração do tratamento inadequado.

Farmacocinética

- A maioria dos medicamentos é absorvida por difusão passiva;
- É menor o nível de proteínas para a ligação de fármacos (albumina), levando a maior fração livre na circulação (fenitoína, diazepam etc.);
- Há alteração no volume de distribuição, com elevação da concentração plasmática da droga;
- A redução de massa e de fluxo sanguíneo hepáticos compromete as reações da fase I (conversão em metabólicos ativos ou inativos);
- A excreção também está reduzida, e o ajuste de dose de medicações deve ser feito de acordo com o *clearance* de creatinina, pela fórmula de Cockcroft e Gault;
- São inadequados os fármacos de meia-vida longa, de faixa terapêutica próxima à faixa tóxica e aqueles de elevada interação droga-droga (ou droga-doença).

Reações adversas a medicações

Fatores de risco

- Idade >85 anos;
- Reação adversa prévia;
- Múltiplas comorbidades;
- Clearance de creatinina <50;
- Baixo peso ou IMC elevado;
- Número de medicações >9.

Efeitos adversos dos medicamentos

Anti-inflamatórios não esteroides	Insuficiência renal, sangramento gastrintestinal
Antiagregantes plaquetários (dipiridamol)	Alterações no sistema nervoso central
Anti-hipertensivos (metildopa)	Bradicardia e exacerbação de quadros depressivos
Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino)	Hipotensão e constipação
Digoxina (>0,125mg/d)	Intoxicação digitalica

Efeitos adversos dos medicamentos

Hipoglicemiantes orais (clorpropamida)	Hipoglicemia e SIADH
Antiarrítmicos (amiodarona)	Alterações de intervalo QT (<i>torsades de pointes</i>); hipotireoidismo
Anti-histamínicos	Propriedades anticolinérgicas potentes e sedação prolongada
Benzodiazepínicos de meia-vida longa (diazepam, flurazepam)	Sedação, risco de quedas e fraturas
Antidepressivos tricíclicos	Efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática
Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (fluoxetina)	Estimulação do sistema nervoso central, agitação e distúrbios do sono

Introdução e descontinuação

- A introdução e a retirada devem ser graduais;
- 1 droga de cada vez;
- Monitorizam-se os efeitos adversos;
- Revê-se a prescrição.

Medicações	Sintomas de retirada
Opioides	Calafrios, diaforese, agitação, diarreia e insônia
Anticonvulsivantes	Ansiedade, depressão e convulsão
Antidepressivos	Irritabilidade, ansiedade, calafrios, alterações gastrintestinais, insônia e mialgia
Antiparkinsonianos	Tremor, rigidez, psicose e hipotensão
Antipsicóticos	Discinesias, náuseas, agitação e insônia
Benzodiazepínicos	Ansiedade, agitação, <i>delirium</i> e insônia
Betabloqueadores	Hipertensão, taquicardia e ansiedade
Corticoides	Náuseas, fraqueza e hipotensão
Digitálicos	Descompensação cardíaca e taquicardia

Avaliação

- Possibilidade de tratamento não farmacológico para determinada patologia;
- Evidências de risco e benefício de cada tratamento;
- Possíveis interações medicamentosas;
- Conhecimento, experiência ou não com a medicação para a identificação de efeitos colaterais;
- Previsão de reações adversas;
- Condições socioeconômicas para o uso de determinada medicação;
- Ajuste de esquema posológico para facilitar tomadas e adesão ao tratamento;
- Possível efeito cascata;
- Retirada de medicação desnecessária ou de benefício questionável.

185

Quedas

Queda é um evento frequente no idoso. Uma lesão por queda pode ser custosa para o idoso, em termos de morbidade, funcionalidade, independência e, também, de custos de saúde (privada ou pública) e institucionalizações.

A etiologia da queda pode ser identificável. Os componentes ambiental e fisiológico alterados são os mais fáceis de serem identificados. Uma queda é resultado de uma grandeza de interações entre ambiente, morbidades, sistema sensorial prejudicado, bem como sistemas vestibular, proprioceptivo e motor.

Fatores de risco intrínsecos

Sociodemográficos

- Idade;
- Sexo feminino;
- Ausência de cônjuge ou algum acompanhante;
- Antecedente de queda;
- Medo de cair.

Doença

- Parkinson;
- Diabetes;
- Artrose;
- Incontinência urinária;
- Vertigem;
- Hipotensão ortostática;
- Deficiência de vitamina D.



Condições clínica e funcional
- Alteração da marcha;
- Problemas de mobilidade;
- Alteração de equilíbrio;
- Fraqueza muscular;
- Limitação funcional;
- Alteração da propriocepção.
Medicamentos
- Psicotrópicos;
- Polifarmácia (como betabloqueadores).
Sistema nervoso
- Déficit cognitivo;
- Depressão.
Atividade física excessiva ou de risco
- Esportes radicais;
- Atividade física extenuante.
Fatores de risco extrínsecos
- Pisos escorregadios;
- Tapetes soltos ou dobrados;
- Calçados inadequados;
- Iluminação inadequada;
- Obstáculos;
- Degraus altos ou estreitos;
- Ausência de corrimão ou barras nas paredes de locais como banheiros ou em escadas.

Substâncias que aumentam o risco de quedas
- Sedativos ou hipnóticos;
- Antipsicóticos;
- Benzodiazepínicos;
- Antidepressivos (principalmente os tricíclicos);
- Anticonvulsivantes;
- Álcool (uso intenso);
- Betabloqueadores (causam hipotensão ortostática que propicia quedas).

Avaliação da queda
- Como ocorreu?
- Houve desequilíbrio ou sintomas prévios?
- Houve perda de consciência?
- Qual foi o tipo de calçado utilizado?
- Houve mudança nas medicações ou uso incorreto das medicações prescritas?
- Foi durante o dia ou a noite?
- Havia iluminação adequada?
- Estava utilizando óculos ou prótese auditiva?
- Em que local ocorreu?
- Houve recorrência?
- Houve lesão ou fratura?
- Foi necessária a visita ao hospital?
- Qual foi o tratamento?
- Ficou com medo de cair após?
- Houve limitação de atividades por medo de cair?

Fatores de risco modificáveis
- Déficit visual/auditivo;
- Distúrbio de marcha;
- Distúrbio de equilíbrio;

Fatores de risco modificáveis

- Fraqueza muscular;
 - Medicamentos;
 - Ambientais;
 - Hipotensão postural;
 - Déficit de atenção;
 - Parkinsonismo;
 - Agitação psicomotora

Epidemiologia	Idade avançada, mulheres (maior índice de osteoporose), institucionalizados	
Alterações fisiológicas da marcha	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do tempo de apoio bipodal; - Redução do balanço dos braços, rotação pélvica e amplitude de movimento do joelho; - Redução da flexão plantar; - Instabilidade postural ao ficar de pé e ao deambular. 	
Alterações patológicas da marcha	Marcha cerebelar atáxica	Acidente vascular cerebral, alcoolismo e esclerose múltipla
	Espástica	Hemiparesia e paraparesia
	Frontalizada	Demências e hidrocefalia de pressão normal
	Institucionalização	
	Morte	
Complicações decorrentes de quedas	Lesões	Fratura de colo de fêmur; hematomas
	Medo de quedas	Perda da confiança na capacidade de caminhar, também relacionada com declínio funcional, depressão, sentimentos de inutilidade e isolamento social
	Redução de atividades, decúbito de longa duração	Restritos à cadeira ou à cama e sujeitos a desidratação, pneumonia, úlceras por pressão, sarcopenia e morte
Fatores de risco: estratificação do risco de quedas para idosos (maior para o menor risco)	Nível 1	Comprometimento cognitivo e uso de medicação psicotrópica
	Nível 2	Polifarmácia, riscos ambientais, déficit visual e fraqueza muscular
	Nível 3	Incontinência urinária e hipotensão postural
	Níveis 4 a 6	Diminuição da força nos membros superiores, pouca ou nenhuma atividade física, suporte social restrito, uso de analgésicos e anti-inflamatórios e déficit auditivo
Avaliação de quedas	<ul style="list-style-type: none"> - Anamnese da queda (circunstância, detalhar); - Hipotensão postural: queda em 20mmHg na pressão sistólica ou 10mmHg na diastólica ao mudar da posição deitada para sentada ou me pé, tontura ou vertigem; - Pulso; - Exame neurológico: para avaliação da marcha e do equilíbrio; - <i>Timed up and go</i>. 	
Prevenção de quedas	Primária	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de vitamina D; - Exercícios físicos regulares.
	Secundária	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação individualizada multifatorial e multidisciplinar dos fatores de risco; - Identificação/modificação dos fatores de risco.
Intervenção em fatores de risco	Déficit sensorial	Óculos ou cirurgia de catarata, prescrição e adequação de próteses auditivas
	Medicamentos	Revisão periódica de prescrição e atenção aos psicotrópicos, anti-depressivos tricíclicos, diuréticos e betabloqueadores
	Ambiente	Avaliação de um profissional em terapia ocupacional
	Fraqueza dos membros inferiores	Treinamento de força
	Equilíbrio e marcha	<i>Tai chi chuan</i> , caminhada e fisioterapia
	Hipotensão postural	Elevação da cabeceira da cama, mudança lenta de decúbito, movimentação de MMII antes de se levantar e revisão de prescrição
	Tontura/vertigem	Avaliação da possível causa e investigação cabível
	Marcha patológica	Tratamento da doença de base (como Parkinson) e fisioterapia
	Déficit de atenção	Treinamento cognitivo e treino de dupla tarefa

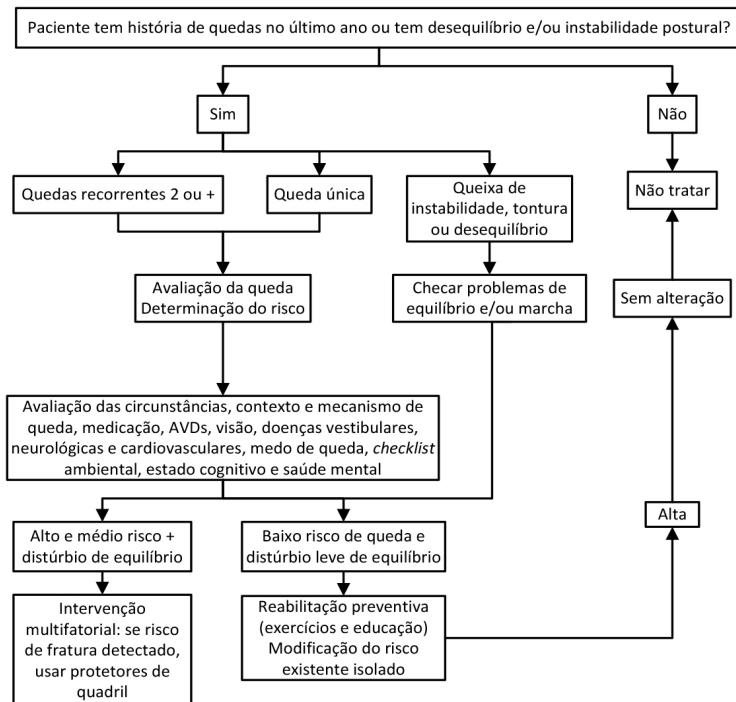


Figura 1 - Prevenção de queda em idosos

Fonte: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

186

Nutrição

Em todas as fases da vida, a nutrição é um aspecto fundamental e um importante determinante de saúde, função física, mental e qualidade de vida. A composição da dieta e a quantidade de alimentos consumidos estão intimamente relacionados com a função fisiológica do organismo. Quando uma dieta inadequada é mantida, problemas sérios como desnutrição ou obesidade podem surgir, com graves consequências em termos de saúde física e qualidade de vida.

A redução da massa muscular e da água corpórea e o ganho de tecido adiposo são as alterações mais comuns, enquanto a redução do olfato e do paladar pode empobrecer o repertório alimentar do paciente. A hipocloridria estomacal pode não alterar a absorção de medicações, porém altera a absorção de ferro, folato e vitamina B12, dentre outros oligoelementos.

Não há um indicador único ou definitivo de estado nutricional. A utilização é feita em conjunto com vários marcadores nutricionais – dados antropométricos, bioquímicos, dietéticos etc. São medidas nutricionais:

- Peso;
- Altura;
- IMC (Índice de Massa Corpórea = massa em kg dividida pelo quadrado da altura em m);
- Pregas cutâneas;
- Circunferências (braço, panturrilha, cintura, quadril);
- Porcentagem de gordura;
- Albumina (ou pré-albumina) e transferrina.

Perda de peso significativa		
Tempo	Perda significativa	Perda grave
1 semana	1 a 2%	>2%
1 mês	5%	>5%
6 meses	10%	>10%

IMC para idoso	
Estado nutricional	IMC (kg/m ²)
Desnutrição	<22
Eutrofia	Entre 22 e 27
Obesidade	>27

Miniavaliação Nutricional®		
Triagem		
Nos últimos 3 meses, houve diminuição da ingestão alimentar devida a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutar?	Diminuição grave	0
	Diminuição moderada	1
	Sem diminuição	2
	>3kg	0
Houve perda de peso nos últimos meses?	Incapaz de informar	1
	Entre 1 e 3kg	2
	Sem perda de peso	3
Mobilidade	Restrito ao leito ou à cadeira de rodas	0
	Deambulação, mas incapaz de sair de casa	1
	Normal	2
Passou por algum estresse psicológico ou alguma doença aguda nos últimos 3 meses?	Sim	0
	Não	2
Problemas neuropsicológicos	Demência ou depressão graves	0
	Demência leve	1
	Sem problemas	0
IMC	<19	0
	Entre 19 e 21	1
	Entre 21 e 23	2
	>23	3

Escore de triagem: (máximo 14 pontos) 12 ou mais – normal, sendo desnecessário continuar a avaliação; 11 pontos ou menos – possibilidade de desnutrição, continuar a avaliação.

Avaliação global		
O paciente vive na própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)?	Não	0
	Sim	1
Utiliza mais de 3 medicamentos diferentes por dia?	Sim	0
	Não	11
Há lesões de pele ou escaras?	Sim	0
	Não	1
Quantas refeições faz ao dia?	1	0
	2	11
	3	22
Consume:	Nenhuma resposta "sim"	0
- Pelo menos 1 porção diária de leite ou de derivados?	2 respostas "sim"	0,5
- 2 ou mais porções semanais de legumes ou de ovos?	3 respostas "sim"	1
- Carne, peixe ou aves diariamente?		
Consume 2 ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?	Não	0
	Sim	1
Quantos copos de líquido (água, suco, café, chá, leite) consome por dia?	Menos de 3 copos	0
	De 3 a 5 copos	0,5
	Mais de 5 copos	1
Qual é o modo de se alimentar?	Incapaz de alimentar-se sozinho	0
	Capaz de alimentar-se sozinho, porém com dificuldade	1
	Capaz de alimentar-se sozinho, sem dificuldade	2

Avaliação global		
Acredita ter algum problema nutricional?	Acredita estar desnutrido	0
	Incapaz de dizer	1
	Acredita não ter problema nutricional	2
Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como considera a própria saúde?	Não muito boa	0
	Boa	1
	Melhor	2
Circunferência do braço	<21cm	0
	Entre 21 e 22	0,5
	>22	1
Circunferência da panturrilha	<31cm	0
	≥31cm	1
<i>Observação: pontuação entre 17 e 23,5 – risco de desnutrição; <17 – desnutrição.</i>		
<i>Fonte: Guidoz, Y., Vellas, B., Garry, P.J., 1999.</i>		

Causas comuns de desnutrição em idosos

- Depressão;
- Medicação;
- Dificuldade de deglutição;
- Condição socioeconômica;
- Isolamento;
- Condição dentária;
- Forma de preparo dos alimentos;
- Problemas metabólicos;
- Neoplasias.

A intervenção nutricional consiste em maior aporte energético-proteico, aumentando a densidade calórica dos alimentos e fracionando a dieta. Deve-se aumentar a densidade calórica da refeição, com azeites ou óleos vegetais, carboidratos (mel, açúcar), leite em pó integral etc. É recomendado, também, alternar as refeições entre doces e salgados a cada 2 horas, com volume pequeno. Lembrando que é necessária a adaptação da consistência da dieta para estados de disfagia. Suplementos nutricionais não devem ser substitutos das refeições. Deve-se dar preferência para suplementos com maior densidade calórica (de 1,5 a 2kcal/mL), pois é necessário menor volume para mesmo aporte calórico. Tais formulações têm custo mais elevado.

187

Imobilismo

Imobilismo, ou imobilidade, é um fim comum a muitos idosos, resultante da interação do envelhecimento do sistema orgânico com as comorbidades apresentadas. É definida como restrição ou limitação do movimento para desempenhar atividades de vida diária, culminando em incapacidade ou fragilidade.

A mobilidade de um paciente (e sua independência para as atividades de vida diárias) depende da interação de diversos fatores. Por exemplo, a integridade do sistema sensorial – visão, tato, propriocepção, audição etc.; habilidade motora, coordenação, condicionamento físico, reserva nutricional e cognição. Há também fatores externos e ambientais que se tornam mais importantes quanto maiores são os déficits apresentados pelo paciente.

Quando um paciente se torna acamado – sofre de imobilismo –, seu organismo sofre um processo de degeneração que afeta todos os sistemas, correspondendo a uma situação clínica completamente diferente do processo original que a ocasionou. Os principais determinantes de imobilismo são:

- Disfunção osteoarticular;
- Disfunção cardiovascular;
- Disfunção neuromuscular;
- Tratamentos ortopédicos (gesso, órteses, próteses);

- Repouso prolongado no leito;
- Permanência prolongada em uma mesma posição (antalgica ou vício de postura);
- Iatrogenia medicamentosa (neurolépticos, ansiolíticos, hipnóticos etc.);
- Déficit sensorial (cegueira, surdez).

Não podemos dizer que todo paciente confinado ao leito tenha síndrome do imobilismo. Apenas os acamados de longa duração podem ser classificados como tal.

A presença de 1 critério maior e 2 menores (ou 2 maiores) define o imobilismo.

Critérios maiores
- Déficit cognitivo moderado a grave;
- Contraturas.
Critérios menores
- Úlcera por pressão;
- Disfagia;
- Incontinência (fecal ou urinária);
- Afasia.

Observação: diagnóstico – 1 maior e 2 menores, ou 2 maiores.

O paciente que sofre de imobilismo está num estado de fragilidade e vulnerabilidade muito elevado. A taxa de mortalidade chega a 50% ao ano. A *causa mortis* é quase sempre devida a falência orgânica múltipla, porém, às vezes, há causas específicas, como pneumonia, tromboembolismo pulmonar e sepse – as mais comuns.

Tratamento de sintomas, aquecimento, posicionamento no leito, higiene, carinho e presença constante da família são as medidas essenciais. Não se deve isolar o paciente em uma UTI (fria, distante e desumana), e, da mesma maneira, intubação, reanimação, hemodiálise ou procedimentos cirúrgicos são medidas fúteis que só prolongam o sofrimento de todos os envolvidos.

188

Violência e maus-tratos contra os idosos

Características indicativas de risco de violência	
Vítima	Sexo feminino, matrimônio, saúde debilitada, idade avançada, coabitação, comportamentos inadequados, perda funcional e isolamento social
Contexto social	Problemas financeiros, violência familiar, falta de apoio social, desarmonia familiar
Agressores	Uso abusivo de substâncias, doença mental prévia, falta de experiência, história prévia de abuso, sobrecarga nos cuidados

Maus-tratos e negligência ao idoso	
Tipos	<ul style="list-style-type: none"> - Físico; - Mental; - Sexual; - Financeiro; - Negligência.
Características do agressor	<ul style="list-style-type: none"> - Da família ou do círculo de cuidado; - Sobrecarga de cuidado; - Uso de substâncias; - Doença mental prévia; - Falta de experiência; - História prévia de abuso.



Maus-tratos e negligência ao idoso	
Características do agredido	<ul style="list-style-type: none"> - Mulher; - Saúde debilitada; - Dependência funcional; - Coabitação; - Alteração comportamental; - Idade avançada; - Contexto social de problemas financeiros; - Desarmonia familiar.
Suspeitar quando	<ul style="list-style-type: none"> - Múltiplas lesões em estágios diferentes de evolução; - Mau estado nutricional e de higiene; - Falta em consultas médicas; - Retraimento; - Sangramentos anal ou vaginal inexplicáveis.
Notificar	<ul style="list-style-type: none"> - Casos suspeitos ou confirmados; - Polícia; - Ministério Público; - Conselhos Municipais ou Estaduais do idoso.

189

Cuidados paliativos

O envelhecimento populacional traz consigo uma característica intrínseca de perfil de doenças. As parcelas mais velhas da população são acometidas por doenças crônicas não transmissíveis, e dentre elas podemos incluir o câncer.

O perfil de mortalidade, que ainda prevalece com doenças cardiovesselares, tende a sofrer alteração para maior parcela de câncer e outras doenças terminais como causa de óbito.

Seguindo a evolução tecnológica e a maior disponibilidade de tratamentos e meios diagnósticos, o cuidado da saúde no fim da vida tornou-se cada vez mais custoso e complexo, sem levar em conta o desconforto e o sofrimento que tal cuidado pode trazer ao paciente.

Há um momento, na progressão de uma doença, em que, mesmo dispondo de todos os tratamentos e recursos disponíveis, a cura se torna impossível, e o processo de morte, inevitável. A terapêutica torna-se fútil, e a morte não é mais vista como inimiga, mas como um desfecho natural, como continuidade do curso da vida. A percepção da terminalidade de uma doença traz o alívio do sofrimento como norte do cuidado ao paciente. O reconhecimento desse axioma é o cerne da filosofia, ciência e prática do cuidado paliativo.

1. Princípios

- Promover o alívio da dor e de outros sintomas desagradáveis;
- Afirmar a vida e considerar a morte um processo normal;
- Não acelerar nem adiar a morte;
- Integrar os aspectos psicológicos e espirituais no cuidado;
- Oferecer um sistema de suporte que possibilite viver tão ativamente quanto possível até o momento da morte;
- Oferecer sistema de suporte para auxiliar os familiares durante a doença e o luto;
- Oferecer abordagem multiprofissional para focar as necessidades dos pacientes e dos seus familiares, incluindo acompanhamento no luto;
- Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença;
- Iniciar o mais precocemente possível o cuidado paliativo e incluir todas as investigações necessárias para melhor compreender e controlar situações clínicas estressantes.

- Cuidado paliativo é a abordagem que promove qualidade de vida a pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, por meio da prevenção e do alívio de sofrimento, o que requer a identificação precoce, a avaliação e o tratamento impecável da dor e outros problemas de naturezas física, psicosocial e espiritual;
- Princípios bioéticos:
 - Autonomia: afirma que o paciente deve participar do processo de decisão sobre o tratamento que vai receber para a sua doença;
 - Beneficência: o médico deve visar sempre ao bem-estar do paciente, no interesse deste, e não na visão de terceiros;
 - Não maleficência: não se deve causar dano, dor ou sofrimento desnecessário ao paciente;
 - Justiça: igualdade na distribuição de recursos para equânime proveito da população, visto que não há recursos infinitos.
- Definição:
 - Eutanásia: é o ato ou a omissão que levam deliberadamente à morte, como forma de aliviar definitivamente o sofrimento do indivíduo. É considerada antiética e ilegal no Brasil;
 - Distanásia: submeter o paciente terminal a procedimentos dolorosos sem finalidade terapêutica útil, prolongando seu tempo de vida artificialmente;
 - Ortutanásia: é o processo de morte no tempo certo, sem prolongamento indevido nem encurtamento.
- A Resolução 1.805/2006 do Conselho Federal de Medicina (CFM) representou uma grande vitória nos campos ético e jurídico, resguardando o médico que antes poderia ser criminalmente responsabilizado por aplicar a ortutanásia, bem como por primar pela prática humanista da Medicina;
- A Resolução 1.995/2012 do CFM define as Diretivas Antecipadas de Vontade como o conjunto de desejos, prévia e expressamente manifestados pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer, ou não, receber no momento em que estiver incapacitado de expressar livre e autonomamente sua vontade.

O cuidado paliativo deve ser instituído ao diagnóstico de doença incurável, porém com grau de importância menor do que o tratamento modificador da doença. À medida que a doença avança e os tratamentos se tornam ineficazes, o cuidado paliativo cresce em importância. Além da morte, estende-se ao suporte após o luto para a família do falecido. As medidas terapêuticas devem ser embasadas na avaliação prognóstica do paciente, que, por sua vez, tem por base a *performance* funcional.

Escala de Karnofsky (mede a condição do indivíduo para exercer suas atividades de vida diárias)

100%	Não tem sinais ou queixas nem evidência de doença.
90%	Tem mínimos sinais e sintomas e é capaz de realizar suas atividades com esforço.
80%	Com sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
70%	Cuida de si mesmo, mas não é capaz de trabalhar.
60%	Necessita de assistência ocasional, mas é capaz de trabalhar.
50%	Necessita de assistência considerável e de cuidados médicos frequentes.
40%	Necessita de cuidados médicos especiais.
30%	É extremamente incapacitado e necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
20%	É muito doente e necessita de suporte.
10%	É moribundo (morte iminente).

Escala de performance paliativa (Palliative Performance Scale – PPS)

%	Deambulação	Atividade e evidência de doença	Autocuidado	Ingestão	Nível de consciência
100	Completa	Normal, sem evidência de doença	Completo	Normal	Completo
90	Completa	Normal, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
80	Completa	Com esforço, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho, alguma evidência de doença	Completo	Normal ou reduzida	Completo
60	Reduzida	Incapaz de realizar hobbies, doença significativa	Assistência ocasional	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
50	Sentado ou deitado	Incapaz para qualquer trabalho, doença extensa	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Idem
40	Acamado	Idem	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Idem
30	Acamado	Idem	Dependência completa	Reducida	Idem



Escala de performance paliativa (Palliative Performance Scale – PPS)					
%	Deambulação	Atividade e evidência de doença	Autocuidado	Ingestão	Nível de consciência
20	Acamado	Idem	Idem	Ingestão limitada a colheradas	Idem
10	Acamado	Idem	Idem	Cuidados com a boca	Confuso ou em coma
0	Morte	--	--	--	--

Escala de performance (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG)	
0	Completamente ativo, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90 a 100%)
1	Com restrição a atividades físicas rigorosas, mas capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70 a 80%)
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé apenas cerca de 50% das horas em que está acordado (Karnofsky 50 a 60%)
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou à cadeira mais de 50% das horas em que está acordado (Karnofsky 30 a 40%)
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky <30%)

2. Controle de sintomas

Por vezes, a fragilidade capilar e venosa é tanta que um acesso venoso é difícil de ser obtido, e a possibilidade de acesso central não deve ser cogitada, em vista da desproporcionalidade da intervenção. A via oral também fica prejudicada a partir do momento em que a disfagia e o risco de broncoaspiração começam a crescer. O acesso subcutâneo é a via de escolha na aplicação de medicação, hidratação e mesmo fornecimento de glicose. A técnica de hipodermólise é segura, fácil e rápida, com baixo risco de complicações e praticamente indolor. A vascularização do tecido celular subcutâneo permite a absorção das medicações administradas por essa via, alcançando concentrações séricas adequadas e com tempo de ação mais prolongado do que o intravenoso. Além de todas essas vantagens, possibilita a mobilização do paciente sem maiores riscos de “perder” o acesso. São medicações utilizadas por via subcutânea:

Soluções	- Glicosada a 5% ou com eletrólitos; - Soro fisiológico a 0,9%; - Ringer.
Analgésicos opioides	- Tramadol; - Morfina; - Metadona.
Antieméticos	- Metoclopramida; - Ondansetrona; - Dimenidrinato.
Anticolinérgicos	Hioscina
Esteróide	Dexametasona
Diurético	Furosemida
Antitérmico	Dipirona
Protetores gástricos	- Ranitidina; - Omeprazol.
Anti-inflamatórios	- Diclofenaco; - Cetorolaco.
Neurolépticos	- Haloperidol; - Clorpromazina.
Sedativos	- Midazolam; - Clonazepam; - Fenobarbital.

Tratamento da dor (princípios da Organização Mundial da Saúde)

- Pela boca – via oral sempre que possível;
- Pelo relógio – horário regular; não usar doses “se necessário”;
- Para o indivíduo – de acordo com as necessidades de cada paciente;
- Uso de adjuvantes;
- Atenção aos detalhes;
- Pela “escada analgésica”.

A medicação de escolha para tratamento de dor e dispneia em casos terminais são os opioides. Prefere-se a morfina por tempo de ação rápido, facilidade posológica e titulação de dose, estar disponível em via enteral e parenteral e não haver dose-teto.

Efeitos colaterais de opioides

- Sonolência, sedação, confusão, euforia, miose, borramento visual, coma;
- Xerostomia, constipação, prolongamento do esvaziamento gástrico, hipocloridria, espasmos do trato biliar, náusea e vômitos;
- Rubor facial, diaforese, piloereção;
- Inibição simpática, podendo levar a hipotensão postural e bradicardia por ativação vagal;
- Depressão respiratória, por aumento de tolerância da paCO₂;
- Retenção urinária ou urgência miccional, diminuição da libido;
- Dependências física e psíquica (raras em pacientes que utilizam para o alívio de dor);
- Tolerância.

Tratamento de vômitos (pela causa)

Causas	Tratamentos
Quimicamente induzido	<ul style="list-style-type: none"> - Metoclopramida; - Haloperidol; - Ondansetrona.
Estase gástrica	<ul style="list-style-type: none"> - Sonda nasogástrica de alívio; - Inibidores da bomba de prótons ou H2; - Pró-cinéticos: metoclopramida, bromoprida, domperidona, eritromicina.
Hipertensão intracraniana ou meningismo	<ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona; - Dimenidrinato em caso de alteração vestibular associada.
Irritação peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> - Metoclopramida; - Haloperidol; - Ondansetrona; - Dimenidrinato.
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol; - Ondansetrona e dimenidrinato (2^a escolha); - Restringir volume e utilizar antissecradores (hioscina, butilbromida ou octreotida); - Corticoides podem diminuir edema de alça ou massa tumoral; - Sonda nasogástrica ou jejum, de acordo com a vontade do paciente.
Ansiedade/emocional	<ul style="list-style-type: none"> - Psicoterapia; - Benzodiazepínicos.



DERMATOLOGIA

190

Dermatologia normal

1. Anatomia e fisiologia

As camadas da pele têm origens embrionárias diferentes: 1 - epiderme = ectodérmica e 2 - derme + subcutâneo = mesodérmica.

O epitélio é do tipo escamoso pluriestratificado e é dividido (internamente para externamente) em camadas basal, espinhosa ou malpighiana, granulosa e córnea. O tempo médio do *turnover* celular é de 63 dias.

Na epiderme, a camada córnea é composta de queratina; na granulosa e na espinhosa, a aderência dos queratinócitos entre si é dada pelos desmossomos, e, entre estes e a camada basal, pelos hemidesmossomos; o glicocálice é considerado o “cimento intercelular”. Uma importante função da epiderme é a conversão da vitamina D pela exposição solar.

A derme é um tecido conjuntivo denso e é composta, principalmente, por glicosaminoglicanos, proteoglicanos, ácido hialurônico, colágeno e elastina; divide-se em dermes papilar e reticular (mais profunda).

Componentes celulares da pele			
Estruturas	Localizações	Funções	Origens embrionárias
Queratinócito	Epiderme	Barreira	Ectodérmica
Melanócito	Basal	Proteção	Ectodérmica
Células de Langerhans	Basal/móvel	Imunológica	Migração do tecido linfoide
Células de Merkel	Basal	Neurosensorial	Ectodérmica
Corpúsculos de Meissner	Derme	Sensorial tático	Mesodérmica
Corpúsculos de Vater-Pacini	Derme	Sensorial de pressão	Mesodérmica
Corpúsculos de Ruffini	Derme	Sensorial térmica (calor)	Mesodérmica

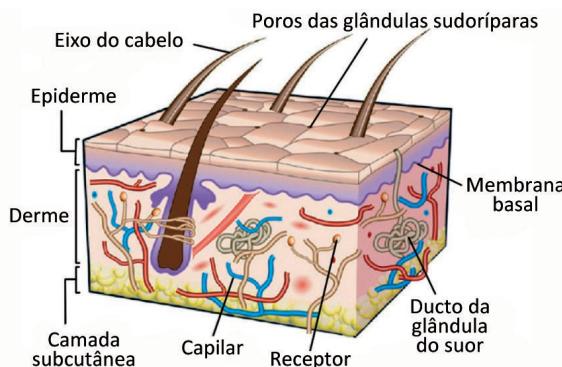


Figura 1 - Principais estruturas da pele

As principais funções da hipoderme/subcutâneo são armazenamento energético/de gordura, isolamento térmico e proteção mecânica, além de abrigar importante plexo vascular para nutrição da pele.

2. Lesões elementares

Lesões elementares são importantes para a propedêutica dermatológica:

Lesões elementares	Características	Exemplos de doenças
Mácula ou mancha	Lesão plana, sem alteração de relevo ou textura, apenas cor, podendo ser eritematosa, acastanhada, arroxeadas, acrônica etc.	Vitiligo, equimose

Lesões elementares	Características	Exemplos de doenças
Pápula	Lesão elevada, nodular, circunscrita, com até 1cm	Verruga
Placa	Lesão nodular, circunscrita com diâmetro >1cm e com alteração do relevo e textura	Psoríase
Nódulo	Uma lesão elevada entre 1 e 3cm	Neurofibroma
Tumor	Lesão circunscrita elevada >3cm	Carcinomas
Vesícula	Lesão bolhosa com menos de 1cm e conteúdo límpido	Herpes
Bolha	Lesão com conteúdo líquido claro com mais de 1cm	Pênfigo
Pústula	Vesícula com conteúdo purulento	Acne
Exulcerção	Perda da epiderme (ulceração superficial)	Escoriação
Úlcera	Perda da epiderme e da derme	Pioderma gangrenoso
Fissura	Úlcera cujo comprimento é maior do que o diâmetro	Eczema
Liquenificação	Áreas de espessamento da epiderme sulcadas e onduladas	Líquen plano
Vegetação	Tumoração de aspecto vegetante	Condiloma gigante

3. Cicatrização

As perdas teciduais influenciam o tempo de cicatrização e são classificadas em:

- **Superficial:** epiderme e parte da derme papilar;
- **Média:** toda a derme;
- **Profunda:** parte do subcutâneo, comprometendo os anexos cutâneos. Quanto mais profunda, maior a probabilidade de cicatrizes permanentes inestéticas.

As fases que se sucedem na cicatrização são: contração vascular/aumento da permeabilidade vascular; chegada de leucócitos e plaquetas; neoangiogênese; neocolagênese e fibroplasia (tecido de granulação) e migração dos queratinócitos

Fases da cicatrização

Inflamatória	Subdividida nas fases vascular (hemostasia e recrutamento de leucócitos) e celular (organização de neutrófilos, mastócitos e monócitos)
Proliferativa	Marcada, principalmente, por neoangiogênese, neocolagênese e fibroplasia (tecido de granulação) e migração dos queratinócitos
Remodelação	Amadurecimento da matriz por mudança dos seus componentes, como colágeno

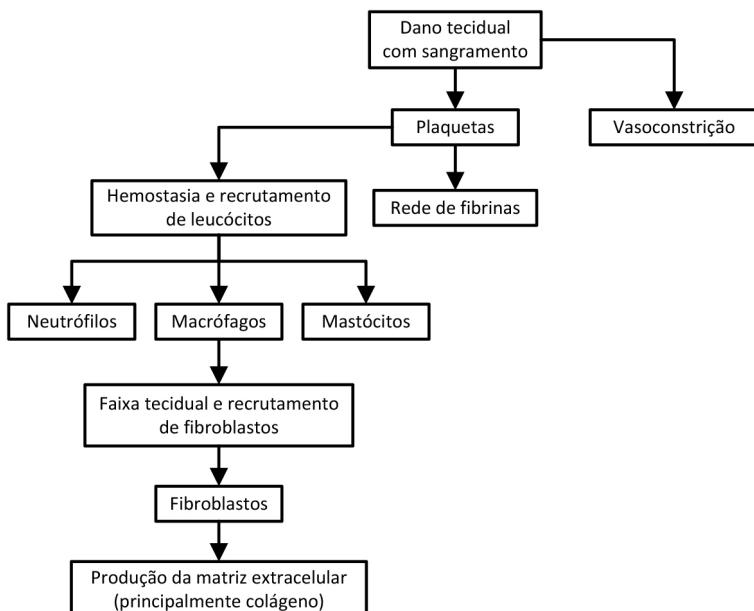


Figura 2 - Fases da cicatrização

191

Doenças infectocontagiosas virais

1. HPV

Trata-se do causador das conhecidas verrugas e condiloma. Alguns subtipos de papilomavírus humano (HPV) são oncogênicos, podendo estar associados aos carcinomas. A associação dá-se com os subtipos vírais, no total mais de 100, e a manifestação corresponde a:

HPV 16 e 18	Malignização no colo do útero
HPV 6 e 11	<ul style="list-style-type: none"> - Papilomatose respiratória; - Lesões anogenitais; - Carcinoma de pulmão.
- HPV não exclusivos 2, 3 e 10;	- HPV exclusivos 5a, 5b, 14 e 50.
	Epidermodisplasia verruciforme – doença herdada geneticamente que predispõe indivíduos a infecções crônicas pelo HPV e a carcinoma espinocelular precoce

- A papulose bowenoide é uma manifestação genital da infecção pelo HPV e pode ser considerada uma lesão pré-maligna pelo risco de evolução para carcinoma;
- As verrugas são tratadas com métodos destrutivos e com medicações que estimulam o sistema imunológico. Existem vacinas para os subtipos oncogênicos 6, 11, 16 e 18; a mais indicada é a tetravalente, que é indicada para meninas e meninos (desde 2017) a partir de 9 anos, com disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. Herpes

A família do herpes-vírus é grande, e suas manifestações são diversas (Figura 1).

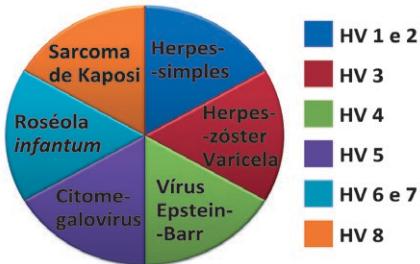


Figura 1 - Família do herpes-vírus

Muitos vírus da família herpes permanecem em estado de latência e se aproveitam de falhas do sistema imunitário para provocar infecções recorrentes.

A - Herpes-simples – subtipos 1 e 2

Uma característica do vírus é o neurotropismo, sendo que pode ficar quiescente nesses tecidos por anos e, posteriormente, provocar reinfecções. Alguns pacientes com herpes-simples podem evoluir para quadros graves de encefalites, com acometimento dos lobos temporais. A primoinfecção na criança é a estomatite herpética.

- Mães assintomáticas portadoras de herpes genital podem apresentar o quadro de herpes neonatal, sendo esta uma infecção grave que se assemelha à varicela, podendo levar a óbito do recém-nascido;
- A erupção variceliforme de Kaposi é uma complicação pela disseminação do herpes em pacientes com doenças dermatológicas crônicas, como dermatite atópica e pênfigos;
- É possível chegar rapidamente ao diagnóstico, por intermédio de um teste simples de raspagem da lesão e análise citológica – teste de Tzanck – que mostra células gigantes multinucleadas.

Observar que há diferenças de dosagens, duração e posologia nos tratamentos de recidivas versus primoinfecções.

B - Herpes-zóster – subtípico 3

A primoinfecção pelo HSV 3 manifesta-se como varicela (catapora), e sua reativação é o acometimento localizado em dermatomos conhecido como zóster. A principal característica da varicela é o polimorfismo das lesões.

A complicação mais temida do zóster é a neuralgia pós-herpética, muito mais comum entre idosos.

Zoster sine herpete é o quadro doloroso em que não há lesões na pele e que é confundido com outras dores torácicas e abdominais nos prontos-socorros.

3. Molusco contagioso – poxvírus

O molusco contagioso é causado por um poxvírus – infecção frequente e benigna em crianças e uma das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs) nos adultos. A lesão típica é a pápula umbilicada (elevações da pele com depressão central). Nos pacientes HIV positivo, as lesões são maiores (nódulos) e disseminadas.

4. Exantemas virais

As doenças exantemáticas são quadros sistêmicos com manifestação cutânea caracterizada por erupção macular eritematosa, cada qual com algumas particularidades (Tabela a seguir).

Doenças	Agentes	Períodos de incubação	Clínicas
Sarampo	Paramixovírus	10 a 14 dias	- Quadro gripal; - Erupção craniocaudal; - Manchas de Koplik (cavidade oral).
Rubéola	Togavírus	15 dias	- Exantema centrífugo; - Adenomegalia cervical e geral; - Mancha de Forchheimer (palato mole).
Exantema súbito	Herpes-vírus 6	5 a 15 dias	- Febre alta e efêmera; - Podem ocorrer coriza, tosse, cefaleias, orofaringe hiperemiada sem exsudato, vômitos, diarreia e adenomegalias cervicais; - Manchas de Nagayama.
Eritema infeccioso	Parvovírus B19	4 a 21 dias	- Artralgia marcante; - "Cara esbofeteada"; - Eritema rendilhado nas extremidades.
Mão-pé-boca	Coxsackie A e enterovírus 71	5 a 7 dias	Lesões na cavidade oral e extremidades

A dengue pode apresentar-se como uma doença exantemática. O exantema é mais comum nas extremidades, e o prurido maior se dá na fase de remissão.

Zika e *chikungunya* cursam com exantema maculopapular disseminado, sendo que ele tende a ser mais precoce no caso da *zika*. Já o prurido é mais frequente na *chikungunya*.

192

Doenças infectocontagiosas bacterianas agudas

1. Impetigo

Os impetigos são causados por cepas de estafilococos e estreptococos, podendo ser bolhosos ou crostosos; quando há bolhas associadas, a probabilidade de ser *S. aureus* é maior, pois este produz toxinas tipo A e B que levam à clivagem da pele. Uma complicação frequente dos impetigos por estreptococos do grupo A é a glomerulonefrite difusa aguda (GNDA).

Muitos pacientes com infecções recorrentes são portadores sãos e devem ser tratados profilaticamente com antibióticos tópicos nasais e sabonetes antissépticos. Os casos bolhosos requerem cobertura para estafilococos penicilinorresistentes como as cefalosporinas de 1^a geração.

Impetigos e relação agente x terapia		
Impetigo	Impetigo crostoso	Impetigo bolhoso
Agente	Mais <i>Streptococcus</i> do que <i>Staphylococcus</i>	Sempre <i>Staphylococcus</i>
Antibiotico	Penicilina ou derivados orais	Cefalosporinas

2. Abscessos cutâneos

Furúnculos, carbúnculos e abscessos fazem parte de um mesmo espectro patológico e evoluem da seguinte maneira:

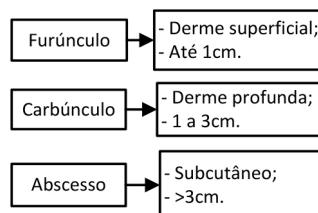


Figura 1 - Evolução da infecção por cocos Gram positivos: no tratamento, é primordial a drenagem simples da lesão

Em caso de furúnculos perineais, predominam Gram negativos em vez de *Staphylococcus* e *Streptococcus*.

No tratamento, tais lesões demandam drenagem por punção simples ou cirúrgica.

3. Infecções profundas

A Tabela a seguir descreve as diferenças:

Erisipela	Celulite
Nível: epiderme/derme	Nível: até o subcutâneo
Bordas bem delimitadas	Bordas mal definidas
Normalmente com porta de entrada	Frequentemente associada a trauma
Em geral com lesões bolhosas	Bolhas raras

O agente mais frequente nas erisipelas e na celulite é o *Streptococcus* beta-hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*). *S. aureus* seria o segundo.

A angina de Ludwig é um quadro de celulite cervical/submandibular que pode cursar com obstrução de vias aéreas. A síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS) é provocada pela ação de exotoxinas produzidas por *Staphylococcus aureus* do fago grupo 2, sendo uma dermatite esfoliativa e bolhosa praticamente restrita a crianças.

193

Doenças infectocontagiosas bacterianas crônicas

1. Hanseníase

O agente causador da hanseníase é o *Mycobacterium leprae*, sendo BAAR (Bacilos Álcool-Ácido-Resistentes) positivo quando corado pelo Ziehl-Neelsen (variante de Fite-Faraco). É uma doença de alta contagiosidade e baixa patogenicidade, tendo longo período de incubação – 5 a 20 anos. Só é contraída com contato íntimo prolongado e é doença de notificação compulsória.

Há uma correlação clínico-imunológica: pacientes com resposta celular Th1 vão para o polo tuberculoide, e aqueles com resposta humoral Th2, para o virchowiano. Clinicamente, é utilizada a classificação de Ridley-Jopling.

Características	TT	DT	DD	DV	VV
Lesões de pele	Poucas lesões	Lesões em número considerável	Lesões em número considerável	Lesões em grande número	Lesões em grande número
Neuropatias	+++	++	Variável	+	+
Baciloscopy	-	+/4+	++/4+	+++/4+	++++/4+
Teste de Mitsuda	+++/3	++ ou +	+ ou -	-	-

TT: tuberculoide; DT: dimorfotuberculoide; DD: dimorfo; DV: dimorfovirochowiano; VV: virchowiano.

As lesões mais frequentes são máculas hipocrônicas na forma indeterminada, placas na forma tuberculoide e nódulos na virchowiana. Todas têm em comum a perda de sensibilidade. A ordem de perda é térmica, dolorosa e tátil.

Os estados reacionais são quadros específicos que ocorrem em qualquer momento da doença; são mais frequentes durante o tratamento (Tabela a seguir) e, às vezes, são considerados urgências clínicas.

Tipo 1	Tipo 2
Tuberculoide	Virchowiano
Quadro com piora das lesões e possivelmente com comprometimento neural	Quadro de eritema nodoso doloroso

Os testes laboratoriais mais utilizados na hanseníase são a intradermorrecação de Mitsuda, a pesquisa de anticorpos anti-GLP-1, a baciloscopy e o exame anatomo-patológico. O tratamento simplificado da Organização Mundial da Saúde consiste em: 1 dose de rifampicina 600mg/mês e dapsona 100mg/d, durante 6 meses, para casos paucibacilares, e, acrescentados ao esquema anterior, clofazimina 300mg/mês e 50mg/d, durante 12 meses, para casos multibacilares. Pacientes com até 5 lesões são considerados paucibacilares e recebem o esquema menor e mais curto.

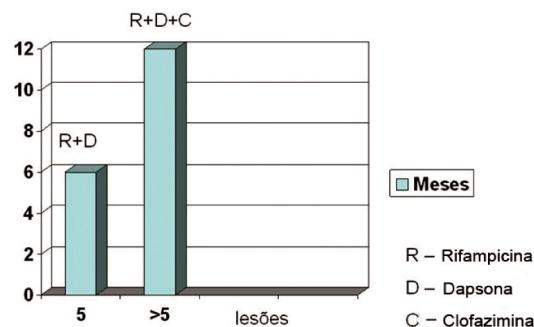


Figura 1 - Tratamento da hanseníase

Grávidas e mulheres em aleitamento materno são tratadas normalmente. Pacientes com lesão única sem envolvimento do tronco nervoso podem ser tratados com o esquema ROM (Rifampicina 600mg + Ofloxacino 400mg + Minociclina 100mg, em dose única supervisionada, recebendo alta a seguir). Os contactantes domiciliares devem ser encontrados, investigados clinicamente quanto a possíveis lesões dermatológicas e, se assintomáticos, receber a vacina BCG como profilaxia (provável imunização cruzada). Para indivíduo sem cicatriz ou com 1 cicatriz de BCG, prescrever 1 dose; com 2 cicatrizes, nenhuma dose; contatos intradomiciliares menores de 1 ano de idade, vacinados, não aplicar BCG.

Reações tipo I com neurite, iridociclite ou orquiepididimite devem ser consideradas urgentes e tratadas com prednisona na dose de 1 a 2mg/kg, com desmame gradual. Reações tipo II com eritema nodoso têm a talidomida como droga de escolha, mas esta é proibida para mulheres em idade fértil, podendo ser administrada prednisona.

2. Sífilis

O agente causador é o *Treponema pallidum*, uma bactéria espiroqueta que tem o homem como hospedeiro obrigatório. A imunidade é dita incompleta e as reinfeções são possíveis, ocorrendo formas mais discretas que podem não ser diagnosticadas.

A sífilis decapitada ocorre por transfusão sanguínea e pula a fase inicial de cancro, indo direto para a fase secundária. As principais formas de transmissão da sífilis são a sexual e a transplacentária (sífilis congênita). Quando o paciente é portador, mas não há manifestações clínicas, a sífilis é dita indeterminada. A coinfecção pelo HIV pode levar a uma forma mais agressiva, chamada de sífilis maligna precoce. As características clínico-laboratoriais das 3 formas da sífilis estão na Tabela a seguir:

Primária

- Período de incubação de 2 a 3 semanas em média;
- Principal lesão: cancro duro;
- Lesão ulcerada pequena, de fundo limpo e borda bem delimitada e indolor;
- Exames: apenas FTA-ABS IgM.

Secundária

- Surgimento após 2 a 8 semanas;
- Principais lesões: roséolas sifilíticas/disseminadas;
- Pequenas placas de até 10mm de diâmetro, sem prurido, acometimento palmoplantar;
- Exames: VDRL + FTA-ABS IgG e IgM.

Terciária

- Surgimento em 2 a 10 anos;
- Principal lesão: goma sifilítica, acometimento dos sistemas nervosos e cardiovascular, desmielinização da coluna posterior;
- Placas e nódulos infiltrativos que sofrem ulcerações, assumindo aspecto arqueado ou anular/processo granulomatoso crônico;
- Exames: VDRL + FTA-ABS IgG.

O VDRL é o melhor exame para *screening* e controle do tratamento e fica positivo a partir da 5^a semana. O exame do liquor está indicado aos pacientes HIV positivo, na presença de sinais neurológicos ou outros de sífilis terciária e falha ou contraindicação da penicilina.

O tratamento é sempre feito com penicilina benzatina 2.400.000UI (1.200.000UI em cada glúteo) 1 dose por semana, sendo de acordo com cada fase: 1 dose na sífilis primária, 2 doses na sífilis secundária e latente recente (com menos de 1 ano de evolução) e 3 doses (7.200.000UI) na sífilis latente tardia (com mais de 1 ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária; sempre dar preferência para penicilina, mesmo em pacientes ditos “alérgicos” (chechar a veracidade). Esquemas alternativos usam doxiciclina ou ceftriaxona. Pacientes HIV positivo devem ser tratados com 3 doses. Pacientes em que não se sabe o tempo certo de evolução também são tratados com 3 doses. Os quadros neurológicos e cardiovasculares requerem infusão intravenosa de penicilina cristalina (penicilina cristalina 18.000.000 a 24.000.000UI/d em regime hospitalar).

A reação de Jarisch-Herxheimer é uma reação de hipersensibilidade iniciada após a destruição de várias bactérias, liberando抗ígenos na circulação, que levam o paciente a apresentar febre, calafrios e indisposição. Os casos leves são tratados com paracetamol e anti-inflamatórios, enquanto os graves são tratados com corticoides sistêmicos.

A sífilis congênita é uma doença com alta mortalidade neonatal, tendo queda na incidência e sendo uma doença de notificação compulsória. O *Treponema pallidum* raramente invade a placenta antes do 5º mês de gestação. Na forma congênita, solicitam-se os mesmos exames laboratoriais que são usados nos adultos, e, além deles, a radiografia de ossos longos (osteochondrite, osteite e periostite) e o liquor (leucocitose e elevado conteúdo proteico) são obrigatórios. Se não houver alterações clínicas e de exames, proceder ao tratamento com penicilina G benzatina na dose única de 50.000UI/kg IM. Alterações cardíacas ou neurológicas são tratadas inicialmente com penicilina intravenosa na mesma dose do tratamento dos adultos.

194

Doenças infectocontagiosas fúngicas – micoses superficiais

1. Dermatofitoses

São as micoses mais comuns nos seres humanos, causadas por 3 gêneros (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. e *Epidermophyton* spp.), capazes de digerir a queratina. Os níveis séricos de transferrina e alfa-2-macroglobulina são fatores de proteção contra dermatófitos.

A tinea do couro cabeludo é frequente entre crianças e está resumida na Tabela a seguir:

	Tinhas do couro cabeludo		
	Tinha tonsurante	Kerium	Tinha favosa
Agentes	<i>T. tonsurans</i> e <i>M. audouinii</i>	<i>M. canis</i> e <i>T. violaceum</i>	<i>T. schoenleinii</i>
Clínicas	Placas alopecicas simples	Placas alopecicas inflamatórias	Alopecia cicatricial e <i>godef</i> fávico
Complicações	Não	Infecção secundária	Alopecia cicatricial
Exames	Fluorescência negativa	Fluorescência verde-azulada	Fluorescência verde-palha

Comumente, a tinha da unha tem acometimento da porção distal da lámina ungueal. As formas proximais são raras e podem indicar imunossupressão (solicitar exame de HIV).

2. Candidoses

As infecções por *Candida* spp. são comuns e devem ser diferenciadas de colonização simples pelos achados de pseudo-hifas no exame micológico, pelo número de colônias na cultura ($>10^5$ a 10^6 colônias) e alterações clínicas. Os quadros dermatológicos mais comuns são a estomatite (pseudomembranosa aguda – “sapinho”), queilite angular (conhecida como *perlèche*) e intertrigo (“frieira”). A dermatite das fraldas também é frequentemente causada por *Candida* sp. Pápulas eritematosas-satélite são características de candidíases.

Os principais fatores predisponentes são: uso de antibióticos, *diabetes mellitus*, uso de anticoncepcionais, gravidez e imunossupressão. As principais espécies resistentes naturalmente ao fluconazol são *C. krusei* e *C. glabrata*, sendo necessário o uso de cetoconazol ou itraconazol.

3. Pitiríase versicolor

As características da infecção por *Malassezia furfur* (pitiríase versicolor) são a descamação fina (sinal de Zileri) e a hipocromia residual (devido à produção de ácido azelaico, que é inibitório da melanina).

Frequente no verão, caracterizada por lesões maculodescamativas ovaladas, disseminadas, presentes principalmente no tronco e na região cervical.

Pseudo-hifas沿長adas e esporos ovalados (“espaguete com almôndegas”) são achados ao exame microscópico direto. A maioria é tratado com imidazólicos tópicos e xampus. Casos resistentes e muito disseminados podem ser tratados com antifúngicos orais (cetoconazol 200mg, por 10 a 14 dias).

195

Doenças infectocontagiosas fúngicas – micoses profundas

Infecções que se estendem aos planos profundos:

	Micoses profundas		
	Esporotricose	Cromomicose	Paracoccidioidomicose
Agentes	<i>Sporothrix schenckii</i>	Fungos demáceos (<i>Fonsecaea</i> spp.)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Clínicas	Placa eritematoescamosa verrucosa ou uma úlcera, em seguida, surgindo linfonodos regionais em cordão	Nódulo que evolui para placas verrucosas, que em anos pode assumir notáveis proporções, comprometendo o membro afetado	Quadro pulmonar com lesões de mucosa oral, pele com adenomegalia e acometimento visceral
Diagnósticos	Cultura	Micológico direto em KOH 10%, com “corpos moriformes ou escleróticos”	Micológico direto em “roda de leme”
Tratamentos	Iodeto de potássio	Cirurgia dermatológica nos casos iniciais e, nos casos com disseminação extensa, criocirurgia + imidazólicos	Imidazólicos, anfotericina e sulfametoxazol-trimetoprima

196

Doenças infectocontagiosas – protozoárias e parasitárias

1. Leishmaniose

A leishmaniose tegumentar americana é a forma mais comum em nosso território, sendo 3 espécies responsáveis: *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. brasiliensis*.

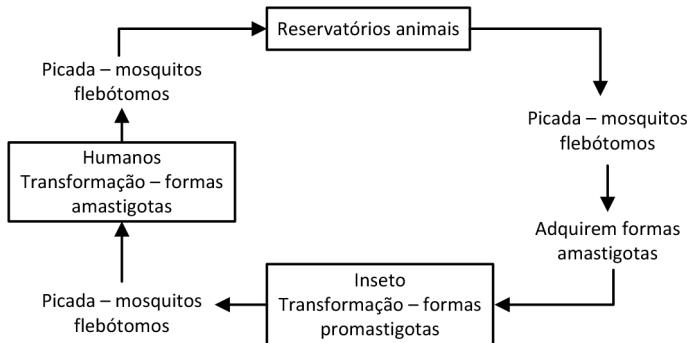


Figura 1 - Resumo da fisiopatologia

Na região Norte, as espécies endêmicas são a *Leishmania amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*, enquanto, no Nordeste, Centro-Sul e Sudeste, é a *Leishmania Viannia brasiliensis*. A forma clínica mais característica é a cutâneo-mucosa, com as lesões ulceradas com bordas em moldura e infiltração mucosa centrofacial (úlcera de Bauru). Existem formas disseminadas e viscerais (calazar). A reação de Montenegro e a sorologia ajudam na investigação. A primeira será positiva se houver resposta TH1 eficiente, e a segunda ocorre com disseminação da doença devido a resposta TH2.

O tratamento de escolha da leishmaniose é o antimoníato de N-metilglucamina 15 a 20mg/kg/d IM ou IV, por 20 dias. Suas principais complicações são cardíacas e renais, sendo necessário o controle periódico com eletrocardiograma e função renal. Casos resistentes são tratados com anfotericina B e pentamidina.

2. Escabiose

A principal característica é o prurido constante, que piora à noite e é disseminado. O tempo de eclosão dos ovos é de 10 a 14 dias, sendo, então, necessário um novo ciclo de tratamento contra as novas larvas. Em crianças menores de 1 ano, uma particularidade clínica é o acometimento do couro cabeludo e de espaços interdigitais das mãos e dos pés. Nos idosos, o prurido pode ser a única manifestação. Sarna crostosa norueguesa é uma forma exuberante que costuma acometer pacientes imunossuprimidos.

O tratamento de escolha é a permetrina aplicada à noite, permanecendo por 12 horas e fazendo 2 ciclos de 5 dias, reservando um espaço entre eles para tratamento dos ovos que eclodem posteriormente; é indicado para o paciente e os contactantes domiciliares. Gestantes e recém-nascidos devem ser tratados com enxofre em pasta d'água por 5 dias.

O prurido na escabiose pode permanecer por dias após o tratamento, devido a uma memória imunológica contra o parasita (não é necessário o retratamento).

3. Pediculose

Popularmente chamada de piolho, é bem mais frequente em crianças, por epidemias em escolas e creches.

A pediculose pubiana pode ser considerada uma DST, causada pelo *phthirus pubis*, conhecida como "chato".

Seu principal achado é o prurido, muito comum em adolescentes e adultos jovens. Poucos sinais cutâneos estão presentes, com mácula cerúlea como lesão característica – uma mancha pálida no local da picada que surge pela ação de anticoagulantes da saliva do inseto.

Escabicidas tópicos, como o lindano e a permetrina em loção, são altamente eficazes para matar os insetos adultos e os ovos nas 2 apresentações. Casos de infestações repetidas e intensas podem necessitar da ivermectina na dose de 200 μ g/kg. Os parceiros sexuais devem ser tratados na forma pubiana.

4. Miíase

As miíases dividem-se em 2 grupos principais (Tabela):

	Miíase primária	Miíase secundária
Mosquito vetor	Participa	Não participa
Localização	Qualquer área exposta	Lesão aberta prévia
Tipo de lesão	Furunculoide	Ulcerosa
Tratamento	Extração/remoção	Catação simples

A informação epidemiológica de visitas a áreas rurais é o dado mais relevante para chegar ao diagnóstico da miíase furunculoide.

197

Doenças eczematosas

1. Introdução

O termo “eczema” é usado para englobar doenças heterogêneas que se manifestam com um padrão de reação da pele caracterizado por inflamação cutânea superficial, que pode ter evolução aguda, subaguda ou crônica.

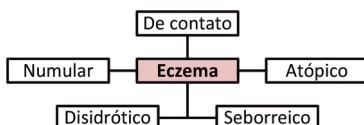


Figura 1 - Principais eczemas

2. Eczema de contato

A - Por irritantes primários

Os eczemas de contato ocorrem porque os agentes causadores são irritativos, causando processo inflamatório inespecífico. O eczema de contato por irritação primária é a forma mais comum dos eczemas e a causa mais comum de dermatose ocupacional.

Quadro clínico	- Quadro agudo: placa eritematosa e edematosas com ou sem bolhas, em que a dor é mais importante do que o prurido, normalmente do tipo ardor/queimação; - Quadro subagudo: eczema com leve eritema, descamação e fissuras. O ardor é o sintoma predominante.
Métodos diagnósticos	Esse tipo de eczema é de diagnóstico clínico.
Tratamento	Deve-se afastar o agente causal e controlar a inflamação com o uso de corticoides. Anti-histamínicos podem ser usados para alívio do prurido. Após o controle da inflamação, é necessário restaurar a barreira cutânea com o uso de emolientes/hidratantes.

B - Por alergia

Os eczemas de contato alérgico obrigatoriamente envolvem a sensibilização do sistema imunológico. A reação de hipersensibilidade é tardia do tipo IV de Gell-Coombs.

Quadro clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Fase aguda: placas eritematosas e edematosas, às vezes com bolhas e exsudação; - Fase subaguda: eritema, descamação e crostas; - Fase crônica: espessamento chamado liquenificação, às vezes com fissuras; - O prurido no eczema de contato alérgico é muito mais forte do que nas outras formas de eczema (exceção da dermatite atópica).
Métodos diagnósticos	Na maioria dos casos, só se chega ao agente implicado com a ajuda do teste de contato (<i>patch test</i>).
Tratamento	As medidas iniciais são as mesmas de todos os eczemas, visando ao controle da inflamação com uso de corticoides. Os anti-histamínicos são empregados no controle do prurido. A medida mais importante é descobrir o agente alergênico e evitar o contato direto com a pele.

Diferenças de eczema alérgico versus irritante primário		
Características	Alérgico	Irritante primário
Respeita as áreas de contato.	Não	Sim
Requer exposição prévia para sensibilização.	Sim	Não
Surge ao contato imediato.	Não	Sim
As células de Langerhans participam.	Sim	Não

3. Eczema atópico

É uma doença multifatorial (genética, ambiental, social e emocional) caracterizada por prurido marcante, além de outros achados clínicos típicos. Muitos pacientes têm história pessoal e/ou familiar de hipersensibilidade tipo I. A dermatite atópica é mais prevalente em sociedades desenvolvidas, devido a excessiva preocupação com a higiene na infância.

A - Quadro clínico

A dermatite atópica se manifesta com placas eritematodescamativas com exsudação e crostas nas fases agudas e liquenificação nas fases crônicas.

A dermatite atópica possui critérios clínicos, sendo importante a presença dos 3 maiores e de, pelo menos, 3 menores.

Critérios de dermatite atópica	
Maiores (3 sempre presentes)	
- Prurido;	
- Quadro crônico recorrente;	
- Lesões eczematosas típicas (nas faces extensoras em crianças e nas dobras em adultos);	
- História pessoal de atopia.	
Menores (3 ou mais)	
- Pele xerótica/seca;	
- Dermografismo branco;	
- <i>Prick test</i> positivo ou IgE positiva;	
- Cataratas anteriores subcapsulares;	
- Ceratocone: afinamento e mudança na curvatura da córnea;	
- Pitiríase alba: manchas hipocrômico-descamativas;	
- Ceratose pilar: plugues cárneos nos folículos;	
- Prega de Dennie-Morgan: rugas, que se formam sob as margens das pálpebras inferiores.	

Podem ocorrer complicações graves, podendo levar ao óbito se não tratadas a tempo. Entre elas, estão a eritrodermia (disseminação do eczema por todo corpo) e a erupção variceliforme de Kaposi (infecção disseminada por herpes, provocando lesões vesicocrostosas por toda a pele, além de manifestações sistêmicas semelhantes à sepse).

B - Métodos diagnósticos

O diagnóstico de dermatite atópica é eminentemente clínico. Alguns exames podem ajudar, como a dosagem elevada de IgE. A solicitação dos testes alérgicos não é fundamental nem consenso.

C - Tratamento

A base do tratamento consiste no uso de hidratantes e de corticosteroides tópicos. Os anti-histamínicos são usados visando à melhora do prurido e da hipersensibilidade por IgE.

Somente os casos graves e resistentes são tratados com imunossupressores ou PUVA (banhos de luz ultravioleta).

A erupção variceliforme de Kaposi deve ser tratada em regime hospitalar com uso de aciclovir, iniciando por via intravenosa e, com a melhora, por via oral.

4. Eczema seborreico

Doença inflamatória crônica que acomete regiões ricas em glândulas sebáceas. A dermatite seborreica é clinicamente mais exuberante em portadores de HIV e doenças neurológicas.

A - Quadro clínico

Apresentação dos grupos da dermatite seborreica	
Recém-nascidos	Áreas de eritema e descamação na face, nas dobras e na área das fraldas; no couro cabeludo surgem escamas graxentas amareladas e aderidas.
Adultos	Além de eritema e descamação no couro cabeludo, podem surgir as mesmas lesões em outras regiões ricas em glândulas sebáceas. Os sintomas mais comuns são prurido e ardor. Em idosos, é uma das principais causas de eritrodermia.

B - Métodos diagnósticos

O diagnóstico é puramente clínico; às vezes, o exame anatomo-patológico é preciso para melhor elucidação.

C - Tratamento

Raramente é necessária terapia sistêmica. Somente nos casos de eritrodermia há necessidade de corticoterapia. A maior parte dos pacientes possui boa resposta ao uso de loções e xampus com princípios ativos como corticoides de baixa potência e/ou antifúngicos.

5. Eczema numular

Sinonímia: dermatite discoide. Consiste em lesões inflamatórias com formas numulares ("de moedas"), de caráter crônico e restritas à pele, frequentemente acompanhadas de xerose cutânea.

A - Fisiopatologia

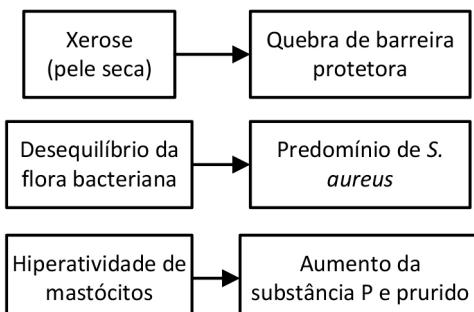


Figura 2 - Fisiopatologia de eczema numular

B - Quadro clínico

As lesões são em número variável e se localizam principalmente nas extremidades, como mãos e pés. O prurido é presente e pode ser intenso em alguns casos. A cicatrização ocorre sem deixar marcas.

C - Métodos diagnósticos

O diagnóstico é feito pelo aspecto clínico. O exame anatomapatológico é o mesmo de todos os eczemas.

D - Tratamento

Dentre os eczemas, o eczema numular é o único que sempre requer tratamento com antibióticos, sendo os tópicos suficientes em muitos casos e associados a corticoides. Casos mais resistentes requerem o uso de ambos na forma sistêmica.

6. Eczema disidrótico

Sinonímia: disidrose e *pompholyx*. Afecção eczematosa crônica recorrente, caracterizada pela erupção de vesículas na região palmoplantar, de etiologia multifatorial.

A - Quadro clínico

A disidrose é caracterizada pela erupção de pequenas vesículas nas laterais dos dedos das mãos e, às vezes, dos pés, que podem confluir e disseminar para toda a região palmoplantar. O prurido pode ser intenso. Com a resolução das bolhas, surge a descamação. Infecções secundárias levam a piora do eritema e surgimento de pústulas.

B - Métodos diagnósticos

O diagnóstico é feito clinicamente, e os exames são direcionados para o encontro das possíveis causas associadas. O teste de contato e a intradermorreação com a tricofitina podem ser úteis. O exame anatomapatológico pode ajudar em alguns casos pustulosos, que costumam ser confundidos com psoríase palmoplantar.

C - Tratamento

Não há cura, e os quadros costumam ser recorrentes. Nos casos pruriginosos e naqueles em que o processo inflamatório é intenso, deve ser feita a intervenção. Os corticoides sistêmicos são os mais eficazes para o controle da crise. Os anti-histamínicos são utilizados para a melhora do prurido.

7. Fotoeczemas

Podem ter origem alérgica ou tóxica e que geralmente são associados à presença de agente químico. A grande diferença está na distribuição das lesões que ocupam as áreas da pele expostas ao sol.

A - Quadro clínico

Descrição dos aspectos clínicos	
Fotoalergia	Os pacientes se apresentam com quadros agudos e subagudos de eczemas (placas eritematosas com edema, vesícula, crostas e descamação); casos subdiagnosticados podem se manifestar com liquenificação e prurido intenso. As lesões são mal delimitadas e não se restringem somente às áreas fotoexpostas.
Fototoxicidade	As lesões respeitam os limites das áreas expostas ao sol, fazendo um desenho característico de placas eritematosas e edemaciadas no "V" do decote cervical, na face e nos antebraços; os casos mais exuberantes se manifestam com bolhas.

Características para os grupos de fototoxicidade e fotoalergia		
Características	Fototoxicidade	Fotoalergia
Exposição prévia	Não	Sim
Envolvimento imune	Não	Sim
Espectro luz	UVA	Amplo (UVA, UVB, visível)
Lesões	Queimadura-símile	Dermatite-símile
Disseminação	Não	Sim
Sintomas	Ardor	Prurido

B - Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico em essência. Casos duvidosos podem ser elucidados com o fototeste de contato. Os achados histopatológicos são os mesmos já descritos na parte dos eczemas.

C - Tratamento

No caso da fotoalergia, deve-se determinar o agente causador e afastá-lo. Os corticoides sistêmicos são usados por breve período. Deve-se priorizar o uso de filtros solares físicos.

Na fototoxicidade, podem-se usar corticoides tópicos, mas eles nem sempre são necessários, pois a maioria dos casos terá resolução espontânea; a fotoproteção visa minimizar as discromias residuais.

198

Doenças eritematodescamativas

1. Psoríase

Estudos recentes mostram que a psoríase não se restringe somente à pele, mas pode vir associada à síndrome plurimetabólica, o que aumenta a morbididade cardiovascular. A psoríase acomete mais adultos em idade média e não tem predileção por sexo ou raça. A base fisiopatológica consiste na interação de fatores genéticos, sociais e ambientais. É bastante conhecida a associação entre a psoríase e algumas infecções, como as estreptococcos e o HIV.

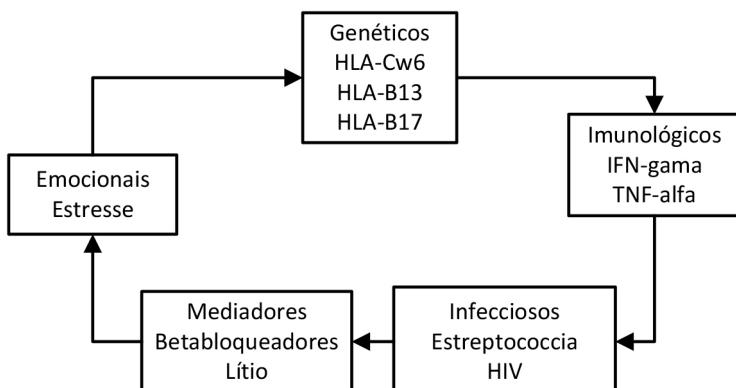


Figura 1 - Fisiopatologia: múltiplos fatores em interação

A forma clínica mais comum é a psoríase em placas ou psoríase vulgar, que corresponde a 70% dos casos e que pode acometer qualquer parte do corpo (joelhos e cotovelos são áreas bem típicas – superfícies extensoras dos membros). As demais formas estão na Tabela a seguir.

Dois sinais clássicos são o “sinal da vela” (remoção das escamas prateadas aderidas) e o sinal de Auspitz/“orvalho sangrante” (sangramento puntiforme ao remover as escamas). Trata-se de uma das doenças que apresentam o fenômeno de Koechner (lesão que surge em áreas de trauma).

Psoríase ungueal (10%)	Manifestação com as manchas em óleo, onicólise (descolamento da lâmina), espessamento e onicodistrofia total
Psoríase invertida (10%)	Placas em áreas de dobras com eritema e maceração (aspecto de assadura)
Psoríase gutata (5%)	Erupção súbita com pápulas disseminadas por toda a pele (gotas), frequentemente causada por infecções por estreptococos (otites, amigdalites etc.)
Psoríase pustulosa von Zumbusch (1%)	Pústulas por todo o tegumento com sinais sistêmicos de inflamação (2ª forma mais grave)
Acrodermatite contínua de Hallopeau (1%)	Forma pustulosa localizada nas extremidades
Psoríase eritrodérmica (3%)	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro generalizado com eritema e descamação universais, podendo evoluir a partir das formas anteriores; - A principal causa de desencadeamento da forma eritrodérmica (forma mais grave) é o uso de corticoides sistêmicos, que são retirados abruptamente.

Gravidade da psoríase:

- **Leve:** não altera a qualidade de vida do paciente; acomete até 10% de área corpórea;
- **Moderada:** afeta a qualidade de vida do paciente; acomete de 10 a 20% de área corpórea;
- **Grave:** afeta de forma significativa a qualidade de vida do paciente; compromete mais de 20% de área corpórea; o indivíduo está disposto a correr riscos para melhorar sua qualidade de vida (tratamentos com importantes efeitos colaterais).

É possível o acometimento articular chamado de psoríase artropática (uma das artrites soronegativas) e que possui alguns subtipos:

- **Oligoartrite assimétrica:** a mais frequente, com poucas articulações acometidas;
- **Interfalangiana distal:** manifesta-se com os dedos “em salsicha” (a mais característica);
- **Artrite mutilante/deformante:** é a forma mais grave, com sequelas articulares;
- **Poliartrite simétrica:** simula a artrite reumatoide, porém com fator reumatoide negativo;
- **Espondiloartrite:** acometimento da coluna vertebral, semelhante à espondilite anquilosante.

A incidência de artrite (7% do total) é maior em pacientes com alterações ungueais, psoríase do couro cabeludo e formas invertidas.

Além do exame anatomo-patológico, os únicos exames laboratoriais que podem ser úteis na psoríase seriam a ASLO na forma *gutata* (associação a estreptococo) e dosagem de eletrólitos (principalmente o cálcio) e proteínas nas formas pustulosas. Formas graves devem ser tratadas com metotrexato, ciclosporina, acitretina e PUVA, em um esquema de rodízio entre as medicações. Recentemente surgiu a opção dos imunobiológicos para controle do processo inflamatório (por exemplo, infliximabe, adalimumabe e etanercepte).

2. Pitiríase rósea de Gilbert

A pitiríase rósea de Gilbert é uma erupção súbita de pápulas eritematoescamosas disseminadas, precedida pela placa-mãe e que é autolimitada. É uma etiopatogenia desconhecida, mas com provável associação ao herpes-vírus HHV-7.

A distribuição das lesões, respeitando as linhas de força, confere ao tronco o característico padrão de “árvore de natal”. Não tem sintomas sistêmicos e não acomete face e regiões palmoplantares (isso é importante, pois se diferencia da sífilis secundária, que acomete áreas palmoplantares). O tratamento não é necessário, pois a melhora é espontânea dentro de 4 a 5 semanas. Alguns autores mostraram resolução mais rápida com uso de aciclovir.

3. Pitiríase rubra pilar

A pitiríase rubra pilar é uma doença rara com lesões eritematoescamosas foliculares (pequenas pápulas disseminadas). No anatomo-patológico, mostram-se as “rolhas cónicas” justamente nos folículos pilosos. O tratamento de eleição são os retinoides sistêmicos (acitretina).

4. Parapsoríases

A Tabela a seguir resume esse grupo heterogêneo de doenças. São importantes, pois algumas podem evoluir para linfoma cutâneo.

	Pitiríase liquenoide	Parapsoríase de pequenas placas	Parapsoríase de grandes placas
Clínica	Formas aguda variceliforme e crônica, com a 1 ^a lembrando vasculites, e a 2 ^a mais eritematoescamosa	Pequenas placas com aspecto de impressões digitais	Grandes placas (>6cm) espessas e infiltradas
Comentários	Formas erroneamente agrupadas nessa categoria (apenas a forma crônica é eritematoescamosa)	Infiltração lesional por linfócitos T benignos (policlonal)	Alto risco de evolução para linfoma cutâneo de células T
Tratamento	Corticoides sistêmicos e cuidados locais	Corticoides tópicos	Foto e radioterapia

5. Eritrodermia

A eritrodermia é um quadro dramático e raro, com acometimento de mais de 90% da superfície corpórea por eritema e descamação, trazendo repercussões sistêmicas para o paciente (distúrbios hidroeletrolíticos, hipoproteinemia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica etc.). As causas mais comuns de eritrodermia são os eczemas, as farmacodermias e a psoríase. Se a divisão for realizada em faixas etárias, a incidência etiológica é a seguinte:

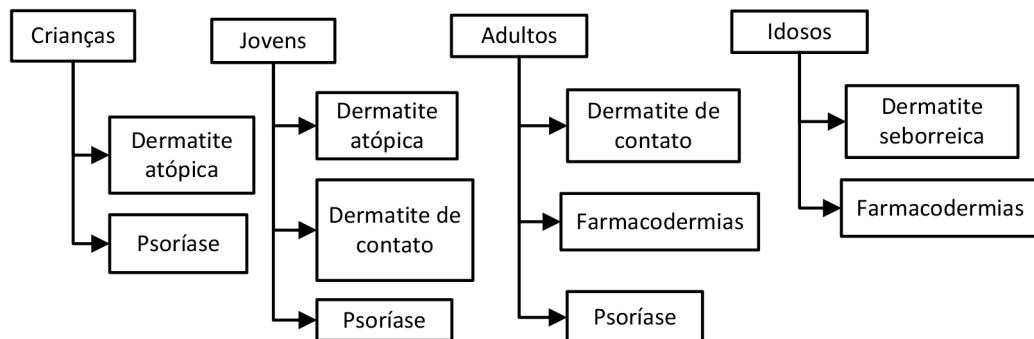


Figura 2 - Etiologia da eritrodermia de acordo com a faixa etária

Dentre as causas mais graves estão as malignidades, podendo ser uma manifestação paraneoplásica ou um linfoma cutâneo propriamente dito (síndrome de Sézary). Na realidade, na maioria dos casos, não se chega ao diagnóstico, e a classificação mais comum é a eritrodermia idiopática. O grande risco que leva à internação desses pacientes são as consequências da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que provoca um edema do 3º espaço com hipovolemia, descompensação hemodinâmica e distúrbios hidroeletrolíticos.

6. Eritemas figurados

Os eritemas figurados são lesões recorrentes de aspecto clínico geométrico e podem indicar alguma doença de base associada. O mais comum é o eritema anular centrífugo, com lesões em forma de arco ou anel, que costumam ter resolução espontânea, porém com recorrência certa. As causas mais comuns estão na Tabela a seguir:

Infecciosas	- Herpes-vírus;
	- HIV;
	- Micobactérias;
	- Fungos;
	- Dermatófitos;
	- Parasitoses.

Fármacos	- Piroxicam; - Amitriptilina; - Espironolactona.
Autoimunes	- Lúpus; - Sjögren; - Tireoidites.
Neoplasias	- Leucemias; - Linfomas; - Carcinomas; - Mieloma.

O eritema *gyratum repens* é o que tem mais forte associação a neoplasias (carcinomas de pulmão, estômago e próstata).

199

Doenças inflamatórias

1. Líquen plano

O líquen plano é uma erupção súbita, com coloração violácea e muito pruriginosa como característica. Representa uma reação contra抗ígenos, sendo os vírus das hepatites B e C os mais fortemente associados.

Do ponto de vista químico, há associação a reveladores fotográficos e alguns medicamentos: cloroquina, sulfonilureias, sais de ouro, penicilamina, anti-inflamatórios e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

As estrias de Wickham na superfície da lesão também são características. Podem vir acompanhadas de lesões nas mucosas oral e genital e do fenômeno de Köebner, além de fazerem parte da síndrome "doença do enxerto contra hospedeiro". Os corticoides sistêmicos e tópicos são o tratamento de eleição.

2. Pitiríase liquenoide

Há 2 formas distintas, resumidas na Tabela seguinte:

	Pitiríase liquenoide aguda	Pitiríase liquenoide crônica
Sinonímia	- Doença de Mucha-Habermann; - Pitiríase liquenoide variceliforme aguda; - PLEVA.	Parapsoríase em gotas
Clínica	Erução súbita de pápulas sero-hemorrágicas que lembram a varicela	Surtos recidivantes de pápulas escamodescamativas
Patologia	Vasculite linfocítica com provável estímulo infecioso	Infiltrado linfocitário com certo grau de atipia, podendo representar estágio inicial de linfoma

3. Prurigos

Prurigo significa pápula que coça; as lesões típicas são pápulas liquenificadas nos casos crônicos e vesicopápulas nos casos agudos. Também tem seu componente divisório:

Prurigo agudo	Chamado de estrófalo, é uma hipersensibilidade a picada de insetos muito comum em crianças, principalmente nas atópicas.
Prurigos subagudos e crônicos	São mais comuns em adultos e, normalmente, tem uma doença de base associada (alterações hormonais, diabetes, hepatopatias, linfomas, insuficiência renal crônica etc.).

Atualmente, uma causa frequente de prurigo é a infecção pelo HIV. O tratamento é feito com corticoides tópicos e anti-histamínicos.

4. Líquen simples crônico

Também chamado de neurodermite, é caracterizado por pequenas placas eritematoacastanhadas ou eritematovioláceas bem delimitadas, com superfície marcada por sulcos lineares e ondulações. As lesões geralmente são únicas ou em pequena quantidade. O tratamento é feito com corticoides tópicos de alta potência.

5. Doenças bolhosas

É importante ter em mente o nível de clivagem na pele (intraepidérmica ou subepidérmica) que levou à bolha em questão para que se possa classificar o quadro nos 2 grandes grupos das doenças bolhosas, que são os pênfigos e os penfigoides:

- **Pênfigos:** autoanticorpos contra desmogleína levam a clivagem alta e bolhas flácidas que se rompem facilmente. Sempre apresentam sinal de Nikolsky positivo. São 3 principais:
 - **Pênfigo vulgar:** o mais importante, com 70% dos casos, e o mais grave. Tem lesões de mucosa, pois os anticorpos são contra desmogleína 1 e desmogleína 3. O tratamento é feito com prednisona, na dose de 1 a 2mg/kg (necessita de maiores doses do que o pênfigo foliáceo);
 - **Pênfigo foliáceo:** forma endêmica no Brasil conhecida como "fogo selvagem". Apresenta melhor prognóstico, pois não tem lesões mucosas (antígeno somente contra desmogleína 1) e tem formas localizadas. O tratamento também é feito com prednisona, mas em doses menores, de 0,5 a 1mg/kg;
 - **Pênfigo paraneoplásico:** pacientes com malignidade passam a apresentar bolhas disseminadas e erosões de mucosas com altas taxas de mortalidade próximas a 90%; sua cura depende da resolução do quadro oncológico.
- **Penfigoides:** clivagem baixa na zona da membrana basal leva a bolhas tensas e íntegras. Os alvos dos autoanticorpos são proteínas transmembrânicas. O sinal de Nikolsky é sempre negativo:
 - **Penfigoide bolhoso:** é mais comum em idosos. Tem origem autoimune, com anticorpos contra componentes do hemidesmossomos e de colágeno: BPAG 1 e BPAG 2. Lesões mucosas ocorrem em apenas 15% dos casos. Tratamento mais conservador, com associação de tetraciclina e nicotinamida, ou prednisona em doses menores, de 0,5 a 1mg/kg;
 - **Dermatite herpetiforme de Duhring-Brocq:** associada a enteropatia sensível a glúten (doença celíaca) e mediada por IgA. O nome vem do aspecto clínico das lesões, que se agrupam, mimetizando lesões de herpes. O prurido está presente quase na totalidade dos casos. Enteropatia clínica está presente apenas em 10% dos casos e os demais 90% só são diagnosticados através de exames invasivos. Maior associação com outras doenças autoimunes: miastenia gravis, anemia perniciosa e tireoidites. O tratamento é feito com dapsona e dieta sem glúten.

6. Doenças dos vasos e lesões ulceradas

- **Vasculites:** patologias distintas que têm em comum lesões necrosantes e púrpuras palpáveis.
- **Síndrome de Churg-Strauss:** vasculite granulomatosa alérgica que cursa com asma, infiltrados pulmonares transitórios, eosinofilia e vasculite em qualquer órgão. Na pele, as lesões podem simular urticária, eritema multiforme, púrpuras palpáveis e *livedo reticularis*;
- **Granulomatose de Wegener:** vasculite granulomatosa multisistêmica com acometimento de vias respiratórias altas (sinusite) e baixas, além do comprometimento renal. Formação de autoanticorpos contra proteínas citoplasmáticas de neutrófilos (c-ANCA). Na pele, as lesões são variáveis e inespecíficas: nódulos eritematosos, púrpuras palpáveis e ulcerações;
- **Púrpura de Henoch-Schönlein:** vasculite leucocitoclástica mediada por IgA que acomete principalmente crianças e combina manifestações de 3 sistemas: pele, renal e digestivo;
- **Vasculite por hipersensibilidade:** engloba reações alérgicas tipo III de Gell-Coombs, com formação de complexos antígeno-anticorpo desencadeada por agentes infecciosos ou farmoquímicos, formando complexos que se depositam nas paredes dos vasos.
- **Lesões ulceradas:** por este ser um capítulo que engloba diversas doenças vasculares, infecciosas, inflamatórias e carcinomatosas, a Figura 1 ajuda a elucidar o diagnóstico etiológico:

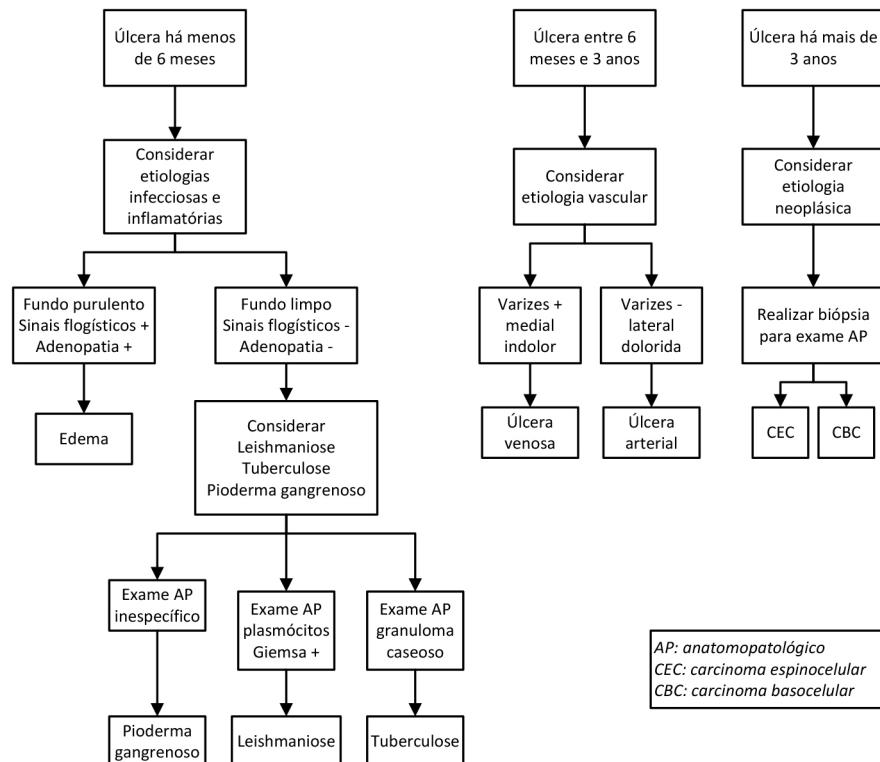


Figura 1 - Diagnóstico etiológico das lesões ulceradas

- **Úlceras vasculares:** as úlceras venosas crônicas tendem a ser mediais no terço inferior das pernas e indolores; já as arteriais são laterais e muito doloridas;
- **Úlceras infeciosas:** ectima é uma lesão ulcerada gerada pelo aprofundamento de uma infecção bacteriana. Os agentes do ectima são diferentes:
 - **Ectima simples:** *Streptococcus* beta-hemolítico Gram positivo, *Staphylococcus aureus* ou ambos;
 - **Ectima gangrenoso:** *Pseudomonas aeruginosa* Gram negativo, associado a sepsis no imunocomprometido.
- **Tuberculose:** as lesões ulceradas podem surgir pela contiguidade de um foco interno (ganglionar ou ósseo). Pode apresentar pápulas ou nódulos que ulceram, com ou sem infecção secundária. Pode ocorrer no contato prévio com indivíduo com tuberculose evoluindo como lúpus vulgar (forma facial nos PPD reatores);
- **Pioderma gangrenoso:** pode ter uma doença de base causal em até 50% dos casos; as patologias são múltiplas, mas as que estão mais fortemente associadas são as doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), neoplasias malignas, artrites e doenças hematológicas.

200

Reações alérgicas e farmacodermias –
lato sensu

1. Farmacodermias

São eventos muito frequentes e podem ocorrer em até 1% dos tratados em consultório, número que pode aumentar para 5% quando se consideram internados em enfermarias. Pacientes internados e idosos são os mais acometidos por farmacodermias, devido a grandes associações de medicamentos.

A - Fisiopatologia

Não imunológicos	- Intolerância: doses normalmente não tóxicas dependente de suscetibilidade individual;
	- Idiossincrasia: qualitativa e imprevisível (pode ser na 1ª exposição);
	- Superdosagem: dose da medicação ultrapassa o limite de tolerância;
	- Efeito colateral: ações secundárias na terapêutica normal;
	- Interção medicamentosa: drogas interferindo nas ações farmacológicas de cada uma;
	- Distúrbio ecológico: alteração da flora normal de micro-organismos;
	- Reação de Jarisch-Herxheimer: morte de micro-organismos com a liberação de抗ígenos circulantes;
Imunológicos	- Degranulação de histamina: diretamente por ativação dos mastócitos.
	No grupo imunológico, as reações do tipo IV são as mais frequentes.

Subtipos que se enquadram na classificação de Gell-Coombs

Reação tipo I (imediata)	A hipersensibilidade imediata depende de IgE. Exemplo: alergia a penicilina.
Reação tipo II (citotoxicidade)	Envolve mecanismo celular citotóxico com ativação do complemento. Exemplo: anemia hemolítica.
Reação tipo III (imunocomplexos)	Tem formação de imunocomplexos à semelhança do que acontece na doença do soro. Exemplo: vasculites leucocitoclásticas (púrpura de Henoch-Schönlein).
Reação tipo IV (tardia)	Também apresenta mecanismo celular (imunidade celular tardia). Exemplo: dermatites de contato com drogas de uso tópico.

B - Quadro clínico

Manifestações comuns e etiologia

Erupções acneiformes	Devido ao uso de corticoides sistêmicos, vitamina B12, hormônios androgênios e lítio
Pustulosos generalizadas	Pacientes que receberam antibióticos, principalmente do grupo dos betalactâmicos
Eritema nodoso	Associado ao uso de anticoncepcionais e sulfonamidas
Reações fototóxicas	Possivelmente causadas por sulfonamidas, diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina
Eritema pigmentar fixo	Lesão bem caracterizada por mácula eritematoacastanhada que sempre recidiva no mesmo local quando o paciente recebe a medicação, ocorrendo com o uso de dipirona e anti-inflamatórios
Vasculites sistêmicas	Quadros sistêmicos graves que podem ocorrer com propiltiouracila, penicilinas e anti-inflamatórios
Lúpus-like	Classicamente implicado com o uso de hidralazina, procainamida e minociclina
Lesões bolhosas	Possivelmente desencadeadas com o uso de sulfas e D-penicilamina

Sobretudo, deve-se ficar atento aos quadros potencialmente graves e que podem ter desfecho fatal; normalmente, os pacientes desse grupo evoluem com Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou NET (Necrólise Epidérmica Tóxica – forma grave da SSJ), e os sinais e sintomas iniciais para os quais se deve atentar são lesões nas mucosas (oral, conjuntival) e lesões bolhosas, principalmente se o sinal de Nikolsky é positivo; púrpuras palpáveis e necrose cutânea (sinais de vasculite); angioedema e edema da língua (risco de obstrução das vias aéreas); febre; linfadenopatia; hipotensão e dispneia (sinais de choque anafilático).

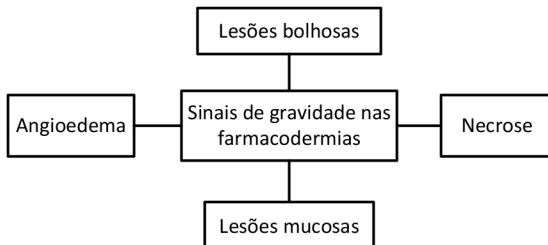


Figura 1 - Principais sinais de alertas nas reações medicamentosas

C - Métodos diagnósticos

Casos agudos e leves são de diagnóstico clínico simplesmente pela história e pelo exame físico. Casos graves e persistentes merecem atenção especial e acabam gerando alguns exames:

- **Biópsia e anatomapatológico:** para casos arrastados que ainda não têm a etiologia definida;
- **Hemograma:** pode cursar com leucocitose e eosinofilia ou, em casos graves, leucopenia ou trombocitopenia;
- **Distúrbios hidroeletriolíticos:** encontrados principalmente entre pacientes graves com NET e SSJ.

D - Tratamento

As reações graves são raras, e a maioria dos pacientes tem boa recuperação depois de descontinuada a droga causadora. Esse, por sinal, deve ser o foco na resolução do caso. Como sintomáticos, podem-se deixar cremes hidratantes e anti-histamínicos para alívio do prurido. Algumas reações mais importantes devem ser tratadas com corticoides sistêmicos (prednisona). Os casos graves (NET e SSJ) devem ser hospitalizados, de preferência em unidade de grandes queimados; alguns trabalhos mostraram os melhores resultados para esses indivíduos com o uso da imunoglobulina intravenosa.

2. Eritema multiforme

Doença inflamatória reacional caracterizada pelas lesões “em alvo” e que pode ser causada por 2 mecanismos diferentes: erupção por drogas ou infecções, principalmente herpes. No passado, era considerada dentro do espectro das reações a drogas graves, porém, hoje, sabe-se que é uma entidade diferente destas (SSJ e NET). Na maioria dos casos, é breve e autolimitada, porém há indivíduos em que é recorrente.

A - Quadro clínico

A principal característica do eritema multiforme é a presença das lesões “em alvo”, nas quais há uma placa eritematosa circular com o centro mais violáceo, onde surgem as vesículas ou bolhas; essas lesões podem surgir em qualquer localização, incluindo face extensora dos membros e região palmoplantar.

Formas separadas por espectro de gravidade	
Eritema multiforme minor	Normalmente, são quadros recorrentes e associados a infecções clínicas ou subclínicas pelo herpes-vírus. Nessa forma mais leve, os pacientes não apresentam sintomas sistêmicos prodromicos nem lesões mucosas, e as lesões cutâneas são mais localizadas (menos de 10% da superfície corpórea e sem lesões mucosas).
Eritema multiforme major	Considerada por muitos uma forma leve da SSJ, portanto muito associada ao uso de medicações (farmacodermia). Nela, os pacientes apresentam lesões mucosas e sinais e sintomas sistêmicos de inflamação, e as lesões podem acometer até 10% da superfície corpórea. As lesões mucosas são erosões que podem surgir na cavidade oral, na conjuntiva e na mucosa de genitais. A distribuição é simétrica e centrípeta.



Figura 2 - Eritema multiforme: placa eritematosa circular com centro violáceo

B - Diagnóstico

- Quadro clínico;
- Biópsia e anatomapatológico: dermatite de interface com vacuolização da camada basal.

C - Tratamento

É importante estabelecer o agente causal, que pode ser medicamentoso (afastar a droga implicada) ou infeccioso (tratar o foco correspondente). Via de regra, o tratamento é apenas de suporte com loções secativas, antibióticos, em caso de infecção secundária, e anti-histamínicos para alívio do prurido.

3. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

São doenças inflamatórias agudas que cursam com quadros graves e potencialmente fatais, agrupadas sob um mesmo espectro de gravidade: em uma extremidade, está o eritema multiforme *major*, com lesões bolhosas em menos de 10% da superfície corpórea e sem lesões mucosas; no centro, está a SSJ, com acometimento de até 10% com lesões mucosas e entre 10 e 30% se dão formas transicionais (*overlapping*); por fim, a NET, em que mais de 30% da pele são acometidos com bolhas e áreas de descolamento. Os pacientes mais graves têm comportamento semelhante a "grandes queimados".

Os índices de mortalidade são elevados, com taxas que chegam a 5% na SSJ e a até 40% na NET. Pacientes com HIV e problemas neurológicos são os mais acometidos pela SSJ.

A - Quadro clínico

As lesões iniciais são placas lisas e eritematosas de contornos bizarros e que podem assumir coloração mais violácea no centro. Nessas placas, podem surgir as lesões bolhosas e também podem permanecer áreas desnudas, em decorrência do desprendimento de toda a epiderme causado pela necrose ocorrida. Entre as lesões, permanecem áreas de pele normal, e, nas proximidades das lesões, pode ser evidenciado o sinal de Nikolsky.

B - Diagnóstico

- Quadro clínico;
- Anatomopatológico: dermatite de interface com vacuolização e alto grau de necrose da epiderme.

C - Tratamento

Considerada emergência dermatológica, exige internação em UTI, que deve ser proposta mesmo a casos que inicialmente se apresentem de forma leve, pois é impossível prever qual evoluirá para óbito.

Há uma escala de pontuação denominada SCORTEN que deve ser feita na admissão e no 3º dia de internação, com 65% de chance de sobrevivência para pontuação 3 e menos de 10% se maior que 5.

Índice SCORTEN de prognóstico SSJ/NET		
Fator	Escore	Pontuação
Idade	>40 anos	1
Malignidade	Sim	1
Área corporal desprendida	>10%	1
Taquicardia	>120bpm	1
Ureia sérica	>28mg/dL	1
Glicemia	>252mg/dL	1
Bicarbonato	<20mg/dL	1

Debridamento de áreas de necrose com uso de curativos biológicos é recomendado. Alguns trabalhos relatam boa resposta com o uso de imunoglobulina intravenosa, e esse tratamento já está incorporado em vários centros de referência.

4. Urticárias

São grupos de manifestações alérgicas ou não, caracterizadas, em comum, pela presença da urtiga (pápula eritematosa e pruriginosa fugaz), no entanto com diferentes etiologias na gênese do quadro.

As diferentes etiologias podem ser hipersensibilidade imediata, resposta celular tardia, ação direta em mastócitos, causas físicas e vasculites, o que se pode traduzir em diferentes manifestações clínicas e temporais; nesse quesito, as urticárias são divididas em agudas e crônicas para melhor investigação da causa-base.

A - Agudas

Este grupo engloba os pacientes que apresentam erupção cutânea há menos de 6 semanas.

Fisiopatologia	Reação imune que pode ter 2 vertentes, uma por ação direta da substância nos mastócitos (como os derivados opioides) e outra alérgica mediada por IgE (celular imediata – tipo I de Gell-Coombs). Em quase metade dos casos, é possível identificar o agente que levou à reação alérgica (comumente medicação e, eventualmente, alimentos, como corantes e frutos do mar). Infecções também podem ser implicadas (vias aéreas, parasitoses intestinais etc.).
Quadro clínico	O motivo da consulta é o prurido, que pode ser atormentador. É acompanhado das urticárias, pápulas eritematoedematosas que normalmente desaparecem em 8 horas, mas surgem em novos locais em um padrão migratório. Outra manifestação possível é o angioedema, que pode levar à obstrução das vias aéreas e inchaço da face e de extremidades. Raramente, pode haver evolução com choque anafilático. As lesões desaparecem e não deixam vestígios cicatriciais.
Diagnóstico	O diagnóstico é puramente clínico.
Tratamento	Identificado o agente causal pela história, deve-se afastá-lo imediatamente. A terapia com anti-histamínicos H1 (dexclorfeniramina, hidroxizina etc.) costuma resolver a maioria dos casos. Hoje, há as medicações de 2ª geração, não sedativas (fexofenadina, cetirizina, Rupafin® etc.). Casos mais exuberantes, principalmente com angioedema, podem receber corticosteroides sistêmicos por curto prazo. A adrenalina estará indicada se houver indício de choque anafilático.

B - Crônicas

Por definição, são aquelas que apresentam quadro urticariforme há mais de 6 semanas.

Fisiopatologia	Não pode ser considerada entidade única, pois as causas são diversas e todas culminam com a degranulação de mastócitos. O 1º passo seria a exclusão das causas físicas, sendo as principais a urticária por pressão, frio, calor ou colinérgica (desencadeada pelo suor do exercício ou pelo aumento da temperatura ambiente) e solar; a aquagênica é questionada como entidade existente, pois seria incompatível conviver com uma alergia à água (alguns defendem que é desencadeada pela variação da temperatura). Após essa exclusão, restam as urticárias autoimunes e as idiopáticas (que correspondem a 50% dos casos). A forma autoimune é provocada pela formação de autoanticorpos que se ligam a receptores IgE de mastócitos, promovendo sua ativação direta.
Quadro clínico	Os pacientes referem o surgimento das pápulas pruriginosas disseminadas e que desaparecem em questão de horas; tendem à recorrência, e alguns relatam que as crises são desencadeadas pelas situações relatadas e por estresse emocional. As lesões não devem durar individualmente mais do que 24 horas, tampouco deixar marcas residuais; quando isso ocorre, está-se diante de urticária vasculite. Raramente os pacientes apresentam angioedema ou evoluem para choque anafilático.
Diagnóstico	No caso das formas físicas, testes específicos provam o desencadeamento. As urticárias autoimunes podem ser diagnosticadas pelo teste intradérmico do soro autólogo. O 2º passo seria excluir causas patológicas associadas às urticárias, como infecções, doenças reumatológicas e síndromes paraneoplásicas; como as possibilidades causais são inúmeras, antes de solicitar uma larga bateria de exames laboratoriais e de imagem, é melhor fazê-lo direcionado por história e exame físico. Quando nenhuma causa é encontrada, diz-se estar diante de urticária idiopática.
Tratamento	Identificar o agente causal e tentar afastá-lo é a melhor medida, quando possível. Nos casos autoimunes e idiopáticos, os pacientes são controlados com uso contínuo de anti-histamínicos, de preferência os não sedativos da nova geração (loratadina, fexofenadina, cetirizina), e, se necessário, associa-se sedativo à noite (hidroxizina, dexclorfeniramina etc.).

Diferencial de lesões medicamentosas

Características	Urticária aguda	Eritema multiforme	SSJ/NET
Lesões bolhosas	Não	Menos de 10%	Mais de 30%
Lesões "em alvo"	Não	Sim, perfeitas	Sim, irregulares
Lesões mucosas	Angioedema	Não	Bolhas/exulcerações
Hipotensão	Choque anafilático	Não	Choque séptico/síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Obstrução das vias aéreas	Sim	Não	Não

201

Medicina interna

1. Sarcoidose

A principal característica da sarcoidose, mais comum em países escandinavos e em afrodescendentes, é a formação de granulomas não caseosos na pele, olhos e pulmões. As manifestações sistêmicas podem ser diversas, como quadros mimetizando tuberculose pulmonar, uveites, artrites, arritmias por infiltração do miocárdio etc. Do ponto de vista dermatológico, possui 2 grupos distintos, sendo o lado não específico representado pelo eritema nodoso, e o específico com diversas variantes clínicas. O eritema nodoso acomete os membros inferiores e apresenta nódulos subcutâneos de aspecto contusiforme.

A tríade composta por artrite, eritema nodoso e linfadenopatia hilar é conhecida como síndrome de Löfgren. Um exame característico é a dosagem da enzima conversora de angiotensina, que pode ou não estar aumentada. Outra característica peculiar é a negatividade de testes intradérmicos (como o PPD da tuberculose), por razões desconhecidas.

No exame anatomo-patológico, há granulomas de células epitelioides, com poucos linfócitos e células gigantes multinucleadas (chamados de "granulomas nus"), e, também, dos corpos asteroides (figuras eosinofílicas nos histiocitós). O tratamento de escolha é o uso de prednisona oral, principalmente em casos mais graves com acometimentos pulmonar, cardíaco e ocular.

2. Amiloidose

A amiloidose tem formas restritas à pele com 3 variantes:

Amiloidose macular	Máculas ou placas levemente elevadas no dorso (região interescapular)
Líquen amiloidótico	Grandes placas papulosas nas regiões tibiais
Amiloidose nodular	Muito rara, com possível correlação com formas sistêmicas

Nas formas sistêmicas, os depósitos ocorrem em vários tecidos, sendo classificadas do seguinte modo:

Primárias	Quando não são associadas a nenhuma doença de base
Secundárias	Quando aparecem após um processo inflamatório ou infeccioso crônico ou são associadas ao mieloma múltiplo e outras neoplasias hematológicas
Hereditária	Proteínas mutantes presentes desde o nascimento, associadas a início tardio dos sintomas da doença e que se apresentam como neuropatia, nefropatia, miocardiopatia, hepatomegalia, patologia visceral, distrofia reticulada da córnea e demência

São achados clínicos frequentes na amiloidose sistêmica: síndrome do túnel do carpo, macroglossia, rouquidão e lesões hemorrágicas cutâneas. A dosagem de proteínas na urina (Bence Jones) é a forma mais utilizada para chegar ao diagnóstico nas formas sistêmicas; nas localizadas, é necessário biópsia com coloração vermelho-congo no exame anatomo-patológico.

3. Porfrias

Existem as formas agudas, nas quais os pacientes reúnem sintomas neuropsiquiátricos, com alterações gastrintestinais, e as crônicas, com lesões de pele bolhosas em áreas fotoexpostas. Em ambos os casos, o distúrbio está na metabolização errônea do grupo heme, com superprodução/acúmulo de produtos tóxicos.

A porfiria cutânea tardia é a mais comum entre todas, e, nela, os pacientes apresentam lesões bolhosas em áreas fotoexpostas que resultam em cicatrizes atróficas, além de fotodano precoce e hipertricose. No caso desta, há aumento de uroporfirinas, protoporfirinas e coproporfirinas nas dosagens urinárias e fecais.

4. Pelagra

A pelagra é uma doença – mais frequente em alcoólatras e pacientes com distúrbios psiquiátrico-alimentares – com manifestações sistêmicas e cutâneas, causada pela deficiência de vitamina B3 (niacina), caracterizada clasicamente pelos 4 distúrbios (4 “Ds”): Diarreia, Dermatite, Demência e *Death* (morte).

A infecção pelo HIV pode provocar decréscimo dos níveis de triptofano, induzindo, assim, a um estado pelagóide. O diagnóstico é clínico, e as lesões são eritema em áreas fotoexpostas, com evolução para hipercromia e placas liquenificadas; podem estar presentes bolhas sobre essas áreas. Na região do “V” do decote, recebe o nome de colar de casal.

5. Doenças do colágeno

A - Lúpus eritematoso

a) Lúpus cutâneo crônico

Epidemiologicamente, é mais grave em negros e tabagistas. A agressão da pele se dá no nível da membrana basal. Acredita-se que, nesse ponto, se encontram os抗ígenos, alvos dos autoanticorpos; as lesões têm escamas aderidas com espículas córneas visualizadas após a sua remoção. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com lúpus cutâneo crônico podem evoluir para o lúpus sistêmico; o tipo mais comum é o eritematoso discoide, com lesões maculosas ou papulosas, eritematosas, bem definidas, com escamas firmes e aderentes à superfície das lesões. As lesões são crônicas e persistentes e podem deixar cicatrizes discrômicas, telangiectasias e alopecia cicatricial.

b) Lúpus subagudo

Lesões típicas, com placas anulares eritematosdescamativas em áreas expostas ao sol. Os pacientes podem apresentar critérios que preenchem alguns requisitos para lúpus sistêmico, porém somente evoluem para tal em 30 a 40% dos casos; há casos de lúpus subagudo desencadeados por drogas (hidralazina, hidroclorotiazida, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-histamínicos, naproxeno, contraceptivos orais, estrogênios e terbinafina), luz ultravioleta, pesticidas e inseticidas, metais pesados, tabaco, alimentos e infecções.

c) Lúpus sistêmico

O quadro dermatológico clássico é o *rash* malar “em asa de borboleta”, mas há lesões atípicas de lúpus: urticária, vasculite, púrpuras palpáveis, lesões maculosas ou papulosas difusas e lúpus bolhoso. É importante ter em mente os critérios diagnósticos para o lúpus sistêmico (Tabela), sendo necessários 4 deles para o diagnóstico final. A deficiência de complemento (C2 e C4) pode estar presente no lúpus eritematoso sistêmico.

d) Lúpus neonatal

Assemelha-se muito à forma subaguda, podendo vir acompanhado de bloqueios de ramos cardíacos. É provocado pela presença de anticorpos anti-Ro (SS-A).

Critérios diagnósticos para o lúpus sistêmico	
Aspectos clínicos	
- <i>Rash</i> malar;	
- Lesões discoïdes;	
- Fotossensibilidade;	
- Úlceras orais;	
- Artrite (não erosiva, em 2 ou mais articulações);	
- Serosite (pleurite ou pericardite);	
- Acometimento renal (proteinúria >0,5g/d, em cilindros);	
- Acometimento neural (psicose, convulsão).	

Aspectos laboratoriais

- Alterações no hemograma (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia);
- Positividade anti-Sm, anti-DNA e anticorpo antifosfolípide;
- FAN positivo.

A resposta ao tratamento vem com uso de corticoides tópicos e/ou sistêmicos associados aos antimálgicos, como a hidroxicloroquina. Outros imunossupressores, como poupadões de corticoides, também são usados, como metotrexato, azatioprina etc.

B - Dermatomiosite

Doença do tecido conectivo que associa miopatia a manifestações cutâneas, de causa idiopática. Epidemiologicamente, há 2 picos para a dermatomiosite: idosos e crianças (forma juvenil mais benigna). É importante ressaltar que pode ser uma manifestação paraneoplásica (vários tipos diferentes de tumores já relatados), principalmente em idosos, nos quais deve ser feito um screening completo da neoplasia.

Nem todos os pacientes apresentam manifestações de fraqueza por inflamação muscular; esse quadro recebe o nome de dermatomiosite *sine miosite*. As lesões características são:

- **Rash heliotrópico:** ao redor dos olhos;
- **Pápulas de Gottron:** placas eritematosas sobre as articulações metacarpofalangianas;
- **Eritema violáceo:** em ombros, joelhos, maléolos, ou dorso e tronco.

O diagnóstico baseia-se em história clínica, exames físico e laboratoriais, além de ENMG (eletroneuromiografia) e biópsia muscular.

O comprometimento muscular manifesta-se com o de grupos proximais (queixa-se de dificuldade para pentear os cabelos, pendurar roupas ou levantar da cadeira). Entre as complicações sistêmicas, temos a pneumonite e a disfagia (motilidade/musculatura esofágica alterada). Entre os exames, a positividade de anti-Jo-1 favorece um maior risco de desenvolvimento de doença pulmonar e a positividade de anti-MJ, o risco de dermatomiosite juvenil. O tratamento de escolha é a prednisona na dose 1mg/kg/d, sendo usados também os antimálgicos, imunossupressores, imunoglobulina intravenosa, dapsona e agentes biológicos.

C - Esclerodermia

Afecções com aumento da produção de colágeno nos tecidos levando a fibrose difusa e eventualmente há a associação de distúrbios vasculares, tanto na pele quanto em órgãos internos. Pela grande diferença entre os 3 subtipos, serão abordados separadamente:

- **Morfeia:** esclerodermia cutânea localizada com fibrose apenas da derme e tecido subcutâneo, sem comprometimento sistêmico. As lesões são atróficas, endurecidas, de cor acastanhada com formas e localizações diversas. O principal exemplo é o "golpe de sabre". O tratamento é com corticosteroides tópicos de alta potência (clobetasol e betametasona) associados a vitamina E oral (400 a 800UI/d);
- **CREST:** acrônimo para calcinose, Raynaud, esofagite, esclerodactilia e telangiectasias. É uma síndrome de esclerodermia sistêmica em uma forma mais indolente e localizada, com prognóstico melhor do que a sistêmica difusa. O fenômeno de Raynaud é a 1^a manifestação. O comprometimento esofágico se dá na porção distal, com disfagia baixa. Anticentrômero pode ser positivo em até 50% dos casos. O tratamento é complexo e multidisciplinar.
- **Esclerodermia difusa sistêmica:** comprometimento cutâneo difuso e complicações cardiopulmonares ou renais. O acometimento preferencial do sexo feminino é marcante. O FAN é positivo em quase 90% dos casos, sendo os padrões nucleolar, centromérico e homogêneo os mais frequentes. Positividade de Scl-70 (topoisomerase I), que tem alta especificidade. O tratamento é feito com corticosteroides e outros imunossupressores para impedir a progressão.

D - Líquen escleroso

Doença inflamatória crônica que cursa com a atrofia da epiderme e lesões hipocrômicas vitilígoes, podendo ter manifestações genitais (balanite xerótica obliterante e craurose vulvar) e extragenitais (lesões em qualquer local, principalmente no tronco e na nuca).

202

Tumores malignos

1. Lesões pré-malignas

As lesões pré-malignas são carcinomas *in situ* que, dentro de anos, podem evoluir para tumores invasivos. As principais são:

Ceratose actínica	Tem potencial para se transformar em carcinoma espinocelular e é a mais comum. Incluem-se aqui a queilite actínica e os cornos cutâneos.
Doença de Bowen	Também considerada um carcinoma espinocelular <i>in situ</i> , é conhecida como eritroplasia de Queyrat, quando nas mucosas.
Doença de Paget	São lesões que simulam eczema e possuem 2 formas principais: mamária e extramamária. Normalmente, está associada a um carcinoma no local em que foi encontrada, principalmente na mama.
Nevos displásicos	Aparecem em áreas fotoexpostas ou não, maiores e mais irregulares do que nevos não displásicos, bordas indefinidas e variedade de cores.

Muitas são tratadas preventivamente com métodos menos agressivos – crioterapia, medicações tópicas como imiquimode, eletrocoagulação etc.

2. Tumores epidérmicos

A Tabela a seguir resume as principais características dos 2 tumores mais comuns na Dermatologia.

	Carcinoma basocelular	Carcinoma espinocelular
	Camada basal	Camada espinhosa
Metástases	Raras (quase nulas)	Frequentes
Lesões pigmentadas	Sim	Não
Fração das neoplasias de pele	75%	20%
Presença em úlceras crônicas de MMII	Rara	Frequente
Associação a HPV	Não	Sim

O carcinoma basocelular tem várias apresentações clínicas: a mais benigna é o superficial, e a mais invasiva é o esclerodermiforme. Neste último caso, é indicada a cirurgia de Mohs, que aumenta as taxas de cura.

Um subtipo de carcinoma espinocelular com comportamento “benigno”, mas com lesões vegetantes, é o carcinoma verrucoso, que, dependendo da região, recebe denominações próprias:

Tumor de Buschke-Löwenstein	Região anogenital
Papilomatose oral florida/tumor de Ackerman ou carcinoma verrucoso oral	Lesões vegetantes nos lábios e na cavidade oral
Epitelioma cuniculatum	Região plantar

Nos tumores epidérmicos, a excisão simples costuma ser curativa para a maioria dos casos. Nela é importante observar a margem de segurança, baseando-se no tipo histológico, no tamanho, na localização e se é ou não caso recidivado. Os tratamentos paliativos, como radioterapia e eletrocoagulação, são reservados para pacientes com más condições clínicas.

3. Melanoma cutâneo

O melanoma é o tumor mais agressivo na pele e pode estar presente em outros sítios, como retina, leptomeninges, conduto auditivo e mucosas (oral, gastrintestinal e genital).



A exposição aguda aos raios ultravioleta na infância é o maior fator de risco para o desenvolvimento do melanoma. Os locais mais comuns para surgimento são tronco (mais em homens) e membros inferiores (mais em mulheres). As formas nodular e acral são as mais agressivas, pois têm maior crescimento vertical/profundidade (maior risco de disseminação). O melanoma extensivo superficial é o mais frequente e menos agressivo.

O melanoma lentigo maligno é mais comum entre idosos e surge nas áreas da pele com outros indícios de fotodano crônico (principalmente na face). O melanoma lentiginoso acral, que surge no aparelho ungueal, pode apresentar o sinal de Hutchinson – disseminação para a região cuticular. No exame anatopatológico da lesão total (sempre é preferível a biópsia excisional, com raras exceções), o nível de Breslow – fator prognóstico mais importante para a sobrevida do paciente – pode ser avaliado. Recentemente, o número de mitoses por campo também assumiu suma importância.

Espessura de Breslow	Sobrevida (5 anos)
<1mm	95 a 100%
1 a 2mm	80 a 96%
2,1 a 4mm	60 a 75%
>4mm	50%

A dermatoscopia é um exame auxiliar *in vivo* com acurácia de 90%. A pesquisa do linfonodo-sentinela, feita para detectar micrometástases linfonodais, é recomendada em caso de lesões com espessura de Breslow >1mm (ou <1mm, porém com mitoses ou ulceração). O Grupo Brasileiro de Melanoma preconiza a pesquisa do linfonodo-sentinela em lesões que apresentarem índice de Breslow 0,76cm ou mais. Outra forma de classificar é aquela baseada na profundidade, pelos níveis de Clark:

Níveis de Clark
1 - <i>In situ</i> /restrito à epiderme.
2 - Até a derme papilar.
3 - Junção de dermes papilar e reticular.
4 - Até a derme reticular.
5 - Além da derme reticular/subcutâneo.

O tratamento consiste na excisão com margens que podem variar de 0,5 a 2cm, de acordo com a espessura/nível de Breslow. Alguns casos com metástases a distância são tratados com quimioterapia e imunoterapia.

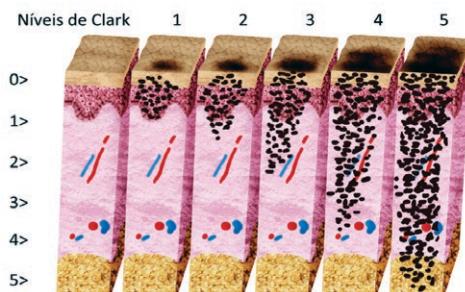


Figura 1 - Correlação histopatológica de Breslow em mm (na vertical) e os níveis de Clark na horizontal

4. Linfomas cutâneos

A forma de linfoma mais comum é o não Hodgkin de célula T do tipo micose fungoide – origem nos linfócitos CD4 T-helper da própria pele. As apresentações clínicas da micose fungoide, conhecida como “nova grande imitadora”, são muito diversas.

As formas clínicas descritas são: folicular (pápulas foliculares e fáicies leonina), hipopigmentada (lesões vitiligoides), pustulosa (pústulas generalizadas e palmoplantares), bolhosa (bolhas tensas subepidérmicas) e poiquilotódica (placas atróficas eritematoacastanhadas e telangiectásicas) etc.

No exame anatopatológico, são importantes a presença de linfócitos atípicos e sua migração para a epiderme (epidermotropismo), levando à formação dos microabscessos de Pautrier. O método mais usado no tratamento da micose fungoide é a fototerapia PUVA, e casos com pior estadiamento são tratados diretamente com quimioterapia.

Uma variante especial de micose fungoide, na qual ocorre disseminação do linfoma na circulação sanguínea, levando a um quadro de eritrodermia, é a chamada síndrome de Sézary. Além da eritrodermia, fazem parte do caso a adenomegalia e o encontro das células de Sézary no exame de esfregaço do sangue periférico.