



MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 1 | 2022

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 1 | 2022

MEDICINA

Ciência e Arte

Editor-chefe

José Galvão-Alves

Co-editor

Leandro Reis Tavares

Secretaria Científica

Bruna Cerbino de Souza

Coordenador Institucional (CREMERJ)

Walter Palis Ventura

Conselho Editorial

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Anna Gabriela Fuks

Antônio Rodrigues Braga Neto

Cláudia Burlá

Daniel Goldberg Tabak

Henrique Sérgio Moraes Coelho

João Gonçalves Pantoja

José Roberto Ramos

Juliana de Seixas Correa

Luiz José de Souza

Luiz Roberto Fernandes Costa

Marcos Freitas Knibel

Maria Marta Regal de Lima

Maurício Bungerd Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

Mauro Corrêa Filho | Editorarte Projetos de Comunicação e Editora Ltda.

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional
Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Walter Palis Ventura

Primeiro Vice-Presidente

Marcelo Erthal Moreira de Azeredo

Segundo Vice-Presidente

Carlos Romualdo Borboza Gama

Secretário Geral

Guilherme Nadais

Primeiro secretário

Ricardo Farias Junior

Segunda Secretária

Beatriz Rodrigues Abreu da Costa

Tesoureiro

Flavio Antonio de Sá Ribeiro

Primeiro Tesoureiro

Gustavo Khaled Vasconcellos da Silva Delgado

Diretor de Sede e Representações

Yuri Salles Lutz

Corregedor

Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre

Vice-Corregedor

Luiz Zamagna

© 2022 CREMERJ. Todos os direitos reservados.

A revista “Medicina Ciência e Arte” é uma publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), e tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas.

CREMERJ - Praia de Botafogo (228), loja 119b - Botafogo - Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22250-145

- 07** **APRESENTAÇÃO/PRESENTATION**
José Galvão-Alves
- 08** **EDITORIAL/EDITORIAL**
Walter Palis Ventura
- ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES**
- 09** **Novas fronteiras no diagnóstico e no tratamento da hipertensão arterial**
New frontiers in the diagnosis and treatment of arterial hypertension
Wille Oigman
- 25** **Tratamento do diabetes tipo 2: tendências atuais**
Treatment of Type 2 Diabetes: Current Trends
Alessandra Saldanha de Mattos Matheus
- 45** **Pancreatite autoimune**
Autoimmune pancreatitis
José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza
- 59** **Cirrose hepática – abordagem diagnóstica e terapêutica**
Liver cirrhosis - diagnostic and therapeutic approach
Carlos Eduardo Brandão Mello
- 70** **Infecções do trato urinário na mulher**
Urinary tract infections in women
Francisco J. B. Sampaio, Rodrigo R. Vieirales, André Diniz, Fernando Salles, Luciano A. Favorito
- 77** **Diagnóstico e terapêutica dos Transtornos de Ansiedade**
Diagnosis and therapy of Anxiety Disorders
Laiana A. Quagliato, Antonio E. Nardi
- 84** **Varicela e herpes-zóster**
Varicella and herpes zoster
Omar Lupi

92

Abordagem do nódulo de tireoide

Thyroid nodule approach

*Mauricio Forneiro, Julia dos Santos Cabral Vieira, Marcelo Vieira Dibo, Fabio Guilherme Santoro***CASO CLÍNICO/CASE REPORT**

102

Febre de origem obscura em portador de Neurofibromatose tipo 1 e doença de Crohn

Fever of unknown origin in a patient with type 1 Neurofibromatosis and Crohn's disease

José Galvão-Alves, Marta Carvalho Galvão, Bruna Cerbino de Souza

112

INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

Foco na divulgação científica democrática e inclusiva

Focus on democratic and inclusive science dissemination

José Galvão Alves | Editor-chefe

Ao receber o honroso convite do Presidente do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro, Dr. Walter Pallis, para ser o Editor-chefe de uma revista trimestral de revisão e atualização dos grandes temas da Clínica Médica e Cirúrgica, meu sentimento foi de alegria e orgulho em participar deste relevante projeto.

Com a proposta de distribuição da versão impressa pelos inúmeros centros médicos e acadêmicos de nosso Estado, e também uma versão on-line para ampliar seu potencial de alcance, a revista “Medicina – Ciência e Arte” chega ao mercado como um veículo de informação científica com foco na prática de diagnóstico e terapêutica. O olhar cuidadoso de um conselho editorial criteriosamente escolhido, e a liberdade de escolha dos temas e dos convidados a escrevê-los, me deram a convicção de que este projeto representa um passo democrático e inclusivo à transmissão do conhecimento entre os médicos do Estado do Rio de Janeiro.

Assuntos comuns revisitados e assuntos atuais, bem apresentados, serão a base do conteúdo científico de “Medicina – Ciência e Arte”. Com propósito único e exclusivo de transmissão de conhecimento, afasta-se a ideia de oportunismo político ou protecionismo que poderiam comprometer a qualidade técnica desta produção.

A parceria gráfica e editorial da Editorarte, sob a coordenação geral do Sr. Mauro Corrêa Filho, com quem tenho a honra de trabalhar há mais de 20 anos, me traz segurança e certeza de sucesso, e em muito me tranquiliza.

Fazer da comunicação científica um vetor de integração entre o CREMERJ e a classe médica fluminense representa, neste momento, aumentar a autoestima da Medicina do Rio de Janeiro, sede mãe e origem da histórica arte de ensinar e exercer a prática clínica hipocrática em nosso país.

Com entusiasmo quase infantil e esperança renovada, nos envolvemos com orgulho e desejo de elevar o Ensino Médico do Rio de Janeiro.

A educação médica como pilar para a melhoria da atenção à saúde

Medical education as a pillar for improving health care

Walter Palis Ventura | Presidente do CREMERJ

É com alegria que o CREMERJ inicia o ano de 2022 lançando a sua primeira revista científica na área médica. Sabemos que as especialidades já apresentam com brilhantismo materiais científicos, porém este projeto reúne artigos que contemplam a medicina como um todo, com temas variados, escritos por professores renomados no estado e no país. Nosso objetivo é oferecer aos nossos mais de 65 mil médicos uma publicação cujo enfoque é abordar diversas especialidades, com contribuições relevantes e atualizadas para a prática médica.

Atualmente, o CREMERJ acredita que a educação médica continuada é um pilar fundamental para a melhoria da atenção à saúde. Por isso, entendemos que, além de promover webinars e eventos científicos presenciais, era importante investir em um projeto mais extenso e abrangente que funcionasse como um auxílio tanto para os médicos recém-formados quanto aos mais experientes, contribuindo com o seu dia a dia profissional.

Para editor-chefe, com a incumbência da seleção dos assuntos e dos respectivos autores, convidamos o Professor José Galvão-Alves, vice-presidente da Academia Nacional de Medicina (ANM) à época – hoje secretário-geral –, com extensa atividade profissional e acadêmica em nosso estado e possuidor de inquestionável conhecimento científico. Por sua orientação, o Conselho Editorial foi formado por membros externos ao Conselho, com renomados professores da ANM, das Universidades, e colegas atuantes em atividades públicas e privadas, para garantir um conteúdo isento, sem propagandas pessoais, ideológicas ou de qualquer outra natureza, direcionado unicamente ao interesse da classe médica.

Com periodicidade trimestral, cada edição contará com cerca de dez artigos, com temas distintos. O primeiro número traz, por exemplo, assuntos relacionados à hipertensão arterial, ao diabetes tipo 2, à cirrose hepática, à varicela e herpes-zóster, ao transtorno de ansiedade, ao nódulo de tireoide e a infecções do trato urinário feminino.

Sabemos o quanto os últimos anos foram difíceis para os médicos. Temos enfrentado sobrecarga de trabalho, falta de insumos, diminuição de leitos, problemas de vínculos empregatícios, sem contar o grande desafio do enfrentamento contra a Covid-19 – lutas que vêm sendo intensificadas a cada dia pelo CREMERJ, visando soluções. E uma delas é investir na oferta e chegada de conteúdos relevantes que tragam atualizações dentro da nossa profissão. Esperamos que esta publicação se torne um importante acervo e fonte de consulta para os nossos colegas, contribuindo assertivamente com a prática médica em nosso Estado.

Esta revista é feita por médicos, para os médicos do Estado do Rio de Janeiro. Vocês são merecedores deste benefício.

Boa leitura a todos.

Novas fronteiras no diagnóstico e no tratamento da hipertensão arterial

New frontiers in the diagnosis and treatment of arterial hypertension

Wille Oigman

Prof. Titular Clínica Médica UERJ
Fellow Hypertension Alton Ochsner Foundation
New Orleans, USA

Correspondência

Prof. Dr. Wille Oigman

Rua Prof. Gabizo, 210 - apto 901 - Tijuca
CEP 20271-061, Rio de Janeiro-RJ, Brasil
Email: oigman.rlk@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial essencial (HA) é o mais importante fator de risco modificável. Deve-se ressaltar que com o envelhecimento da população a HA é cada vez mais prevalente principalmente a forma de hipertensão arterial sistólica isolada e suas repercussões sobre a circulação coronária.

Nas últimas cinco décadas observou-se um enorme avanço tanto na área diagnóstica quanto na área farmacológica. Paradoxalmente, esses avanços não se traduziram num maior controle da hipertensão arterial e tampouco na identificação de causas secundárias curáveis.

Essa revisão objetiva trazer os conceitos fisiopatológicos já bem estabelecidos. Rever os principais métodos empregados na área do diagnóstico para HA secundária. Enfatizar a importância na avaliação clínica e laboratorial das complicações relacionadas à HA. Discutir as novas metas pressóricas do tratamento farmacológico. E por fim, enfatizar dentro da enorme gama de fármacos anti-hipertensivos uma mais adequada orientação na decisão terapêutica.

Palavras-chave: hipertensão arterial; avaliação; tratamento

ABSTRACT

Essential Arterial Hypertension (AH) is the most important modifiable risk factor. It should be noted that with the aging of the population, AH is increasingly prevalent, especially the form of isolated systolic arterial hypertension and its repercussions on the coronary circulation.

In the last 5 decades, there has been an enormous advance in both the diagnostic and pharmacological areas. Paradoxically, these advances did not translate into greater control of Arterial Hypertension (AH) nor into the identification of curable secondary causes.

This review aims in addition to bringing well-established pathophysiological concepts. Review the main methods used in the area of diagnosis for secondary AH. Emphasize the importance of clinical and laboratory assessment of complications related to AH. Discuss the new pressure goals of pharmacological treatment and emphasize, within the huge range of antihypertensive drugs, a more adequate orientation and therapeutic decision.

Keywords: arterial hypertension; evaluation; treatment

A hipertensão arterial essencial (HA) é o mais importante fator de risco, modificável, determinante de complicações cardiovasculares (CV). Nos últimos 50 anos houve enorme avanço tanto na área tecnológica quanto na área farmacológica, porém sem se traduzir num expressivo controle da hipertensão arterial, tampouco na identificação de causas secundárias curáveis.

Essa revisão objetiva trazer os conceitos que já estão bem estabelecidos nas áreas do diagnóstico

para HA secundária, complicações relacionadas à HA, metas do tratamento e orientação terapêutica.

HIPERTENSÃO ARTERIAL: CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS

A pressão arterial é dependente fundamentalmente do produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). O DC depende da volemia e principalmente do estado de contratilidade do miocárdio.

Por outro lado, a RVP, de acordo com a equação de Poiseuille (fórmula abaixo), é diretamente proporcional ao volume sistólico (VS), ao comprimento do vaso (L) e à viscosidade sanguínea (μ) e inversamente proporcional à quarta potência do raio das arteríolas.⁽¹⁾ Na fase adulta, o comprimento dos vasos não se altera, a viscosidade sanguínea raramente aumenta (exceto na síndrome de Gaisbock). Dessa maneira, a variação da RVP é exclusiva dependente do grau de constrição das arteríolas.

$$RVP = \frac{Vs \times \mu \times L}{R^4}$$

Na verdade, este conceito explica a hipertensão sistólica/diastólica que representa o tipo mais frequente até os 55-60 anos de idade. Acima dessa idade começa a se observar um aumento progressivo da PA sistólica (PAS) sem o correspondente aumento na PA diastólica (PAD). Dessa forma, a hipertensão sistólica isolada (HSI) passa a ser a forma de HA mais prevalente

na velhice com intensas repercussões cardiovasculares encerrando definitivamente o conceito de que “a HA aumenta com a idade e é um fenômeno fisiológico”, e, portanto, deve ser tratada.⁽²⁾

A explicação dessa anormalidade se deve à progressiva perda das fibras elásticas das grandes artérias com a reposição inadequada de fibras de colágeno. Isso determina um endurecimento arterial (*arterial stiffness*) com consequente aumento do retorno da onda de pulso em direção ao coração e elevação do índice de aumento (*augmentation index*), que é uma anormalidade que compromete a circulação coronária.

Há uma terceira forma de hipertensão que é a HA exclusivamente diastólica (HAD). Sob o ponto de vista epidemiológico, é pouco frequente e sem uma conclusão definitiva de trazer grandes riscos cardiovasculares. A HAD não deve ser confundida com o aumento da PAD que ocorre em pacientes com graus importantes de insuficiência cardíaca congestiva quando a PAS cai em razão da diminuição da contratilidade miocárdica e a PAD aumenta em decorrência de um fenômeno compensatório (aumento da atividade simpática e/ou sistema renina-angiotensina) que aumenta a constrição das arteríolas para manter o fluxo arterial aos órgãos mais importantes, como cérebro e coronária.

A HA humana dita essencial ou primária corresponde a 90% ou mais dos casos acompanhados na maioria dos serviços médicos. Ou seja, apesar de todo o

conhecimento atual, ainda não é possível reconhecer qual a anormalidade “fisiológica” que determina o aumento da PA, que a princípio é transitório mas que, cronicamente, leva a alterações estruturais definitivas, à hipertrofia da camada média das arteríolas e à manutenção dos níveis sustentadamente elevados.

Dessa forma, a avaliação inicial contempla diversos objetivos que vão desde pistas para um diagnóstico de uma causa secundária às repercussões no sistema cardiovascular, além da presença de outros fatores de riscos cardiovasculares associados.⁽³⁾

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

A acurada medida da PA é a condição essencial para o estabelecimento do diagnóstico de HA. Há dois métodos: o auscultatório e o oscilométrico. Para o primeiro emprega-se o esfigmomanômetro clássico, instrumento que deve ser frequentemente calibrado e que depende de uma combinação de boa qualidade da visão e da audição. Deve-se ressaltar que o manômetro é dividido em números pares, portanto não pode haver medições com números ímpares (exceto ao se medir mais de 2 vezes) além de se dever evitar o uso preferencial de números, por exemplo, zero.⁽⁴⁾

Por outro lado, os aparelhos eletrônicos que utilizam o método oscilométrico são cada vez mais empregados e têm menos interferência do observador. Contudo, necessitam de calibração anual e são mais dispendiosos.

Os aparelhos de medida da PA de coluna de mercúrio não devem ser mais utilizados, uma vez que foram banidos pelas autoridades ambientais para diminuir a contaminação pelo mercúrio.

O Quadro 1 apresenta a recomendação do *cuff* adequado para cada circunferência (mede-se a distância do acrômio clavicular até o cotovelo, divide-se por 2 e passa-se a fita métrica nesse ponto e mede-se a circunferência do braço). Ressalta-se que o emprego de um *cuff* de comprimento menor leva a um valor mais alto e o uso de um *cuff* muito maior, a um valor falsamente menor.

IMPORTÂNCIA DAS DIRETRIZES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

No início dos anos 1980 aparecem as primeiras diretrizes para o tratamento da HA que objetivam uma conduta mais racional visando um controle mais efetivo da

Quadro 1

Tamanho do *cuff* recomendado de acordo com a circunferência do braço

Circunferência do braço	Tamanho do <i>cuff</i> recomendado
16-21 cm	Infantil
22-26 cm	Adulto pequeno
27-34 cm	Adulto
35-44 cm	Adulto grande
45-52 cm	Coxa de adulto

PA. Além disso, determinam uma mudança importante no ponto de corte para início do tratamento, que foi reduzido de 160/95 mmHg para 140/90 mmHg. Outro fato importante que demonstra a necessidade das diretrizes foi o desenvolvimento de muitos novos fármacos, principalmente com menos efeitos adversos.

Mais recentemente, houve a formulação de uma classificação para HA de acordo com o nível pressórico, considerando agora dois novos subgrupos: o normal e o pré-hipertenso (Quadro 2). Na prática, a incorporação desses dois novos grupos recomenda a introdução de medidas terapêuticas não farmacológicas para o grupo pré-hipertenso.

Medida da PA no consultório e auto-medida domiciliar – Todas as recomendações para o diagnóstico e tratamento da

Quadro 2

Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade

	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

HA : Hipertensão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

HA foram obtidas a partir da medida da PA no consultório empregando-se o método auscultatório. Mais recentemente, a partir do estudo SPRINT, se começou a discutir a possibilidade de se usar cada vez mais o método oscilométrico e de preferência manejado pelo paciente. Essa postura se justificaria para reduzir o “efeito do avental branco”.⁽⁵⁾ Ou seja, elevação transitória da PA na presença de um médico ou enfermeiro que poderia ser de 10 a 20 mmHg na PAS. Contudo, ainda não há uma recomendação definitiva sobre esse assunto.

Há muitos anos foram desenvolvidos aparelhos para medidas ambulatoriais da PA sem a presença de um facultativo: a MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) e a MRPA (medida residencial da pressão arterial). O primeiro tem a grande vantagem de medir a PA durante o sono.

A partir dessas metodologias pode-se identificar diferentes formas de apresentação da HA. A HA denominada de “mascarada” é caracterizada pela presença de HA fora do consultório ou clínica, principalmente à noite, e detectada pela MAPA. Há vários estudos mostrando a gravidade dessa forma de HA (Quadro 3).

O Quadro 4 apresenta as diferentes formas de HA de acordo com o local de medida, método utilizado e correspondentes pontos de corte. Observa-se que fora do consultório os níveis de PA são sempre menores.

Quadro 3

Padrões de Pressão Arterial Baseados em Medidas de Consultório e Residencial⁽⁷⁾

	Consultório/Ambulatório	Residencial MAPA / MRPA
Normotensão	Sem hipertensão	Sem hipertensão
Hipertensão sustentada	Hipertensão	Hipertensão
Hipertensão mascarada	Sem hipertensão	Hipertensão
Hipertensão avental branco	Hipertensão	Sem hipertensão

MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial. MRPA – Medida residencial da pressão arterial

Quadro 4

Valores Correspondentes PAS/PAD no Consultório, MRPA e MAPA

Consultório	MRPA	MAPA Diurno	MAPA Noturno	MAPA 24 hs
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial. MRPA – Medida residencial da pressão arterial

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Dados Importantes da

História Clínica⁽⁶⁾

Hereditariedade – A HA primária tem um alto componente hereditário, e a história familiar positiva fortalece esse diagnóstico.

Ganho de peso – A obesidade ou o excesso de peso é um fator contributivo para aumento da pressão arterial e sua identificação através do índice de massa corporal ($IMC=P/h^2$, onde P=peso e h=altura) quando valores acima de $27\text{kg}/\text{m}^2$ já merecem uma abordagem não farmacológica.

Consumo exagerado de sal e de pouco potássio – Já está bem documentado

que há um consumo de sal (NaCl), na população em geral, muito acima das necessidades fisiológicas (entre 3,5 e 5,5g/dia). No Brasil o consumo médio excede a 11,0g/dia. Na verdade, apenas 1/3 dos hipertensos se beneficiariam muito de uma restrita redução na ingesta de sal. Contudo, a recomendação na redução no consumo de sal para todos se faz por tornar mais fácil o controle da PA.

Quanto ao consumo de potássio, considerado um elemento protetor para aumento da PA, os inquéritos nutricionais apontam para um baixo consumo pela população, visto que os alimentos mais ricos em potássio são mais dispendiosos.

Uso habitual de drogas – Antiácidos com alto conteúdo de sal, cafeína, nicotina (fumo); anti-inflamatórios não esteroides; álcool; pílula anticoncepcional, ciclosporina ou tacrolimus; descongestionantes com vasoconstritor, anoréticos; cocaína, anfetaminas e outras drogas ilícitas, agentes neuropsiquiátricos; agentes estimulantes de eritropoiese, retirada súbita da clonidina.⁽⁹⁾

Presença de comorbidades – Muitos hipertensos adultos apresentam outros fatores de risco cardiovascular modificáveis. Entre os mais frequentes, deve-se ressaltar obesidade, fumo, hipercolesterolemia, diabetes, doença renal crônica e sedentarismo.

EXAME FÍSICO

A avaliação do “facies” pode revelar a suspeita da síndrome de Cushing, acromegalia, hipo ou hipertireoidismo ou de anemia comum no renal crônico.

O exame do coração pode, à palpação, detectar um aumento de área cardíaca causado pelo ventrículo esquerdo (VE), e à ausculta a presença de um galope protodiastólico (4ª bulha), que significa disfunção diastólica do VE, ou de um galope pré-sistólico (3ª bulha), que é a disfunção sistólica do VE.

No abdome, a presença de manchas “café com leite” e neurofibromas é sugestiva de feocromocitoma. A presença, à palpação, de massa lobulada é suspeita de rins policísticos; sopro sistó/diastólico nos flancos levanta a suspeita de estenose de artéria renal.

Exames de pulsos arteriais – A palpação dos principais pulsos arteriais é essencial para a avaliação do grau de comprometimento das grandes artérias. A ausculta das carótidas pode levar à necessidade de uma profunda investigação através de métodos, a princípio, não invasivos, como ultrassonografia com doppler. É importante ressaltar que a US também revela presença de placas, além do espessamento da camada íntimo-medial.

O exame do fundo de olho parece algo “fora de moda”, mas é a melhor maneira de avaliar o grau de comprometimento das arteríolas e o tempo de doença, além de fornecer informações essenciais caso haja *diabetes mellitus* associado.

A constatação de edema de membros inferiores pode chamar a atenção para a presença de insuficiência cardíaca ou renal, além de ser comum no uso de antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos, principalmente anlodipino, que muitas das vezes não deverá ser descontinuado (ver tópico *Adesão ao tratamento*).

CAUSAS SECUNDÁRIAS MAIS FREQUENTES

Apneia Obstrutiva do Sono – Hiper-sonolência diurna, hipertensão resistente, roncos, apneias prolongadas durante o sono. A obesidade abdominal está frequentemente presente. A realização da MAPA evidencia a perda da queda noturna fisiológica da PA. A polissonografia é o exame

padrão e os paciente se beneficiam de um melhor controle da PA tanto com a perda de peso quanto do uso de CPAP (pressão positiva contínua das vias aéreas).

Doença renal crônica (IRC) – A prevalência de HA no paciente renal crônico é muito elevada. Contudo, deve-se chamar a atenção para o fato de que a HA e/ou *diabetes mellitus* isolados ou associados são as principais causas de insuficiência renal crônica. Em homens idosos o prostaticismo (obstrução do trato urinário, infecção urinária) leva insidiosamente à perda da massa renal e conseqüente IRC.

Aldosteronismo primário – Câimbras musculares, fraqueza muscular, alcalose hipopotassêmica e a atividade plasmática de renina muito baixa ou zero são os achados mais comuns. A princípio, a presença de um adenoma unilateral era considerada a lesão mais comum. Contudo, investigações mais recentes apontam para uma prevalência maior de hiperaldosteronismo, porém a etiologia frequente é a hiperplasia bilateral, que não se resolve com a cirurgia. Na constatação de um adenoma, sua investigação funcional é muito laboriosa e, quase sempre, requer internação.

Estenose de artéria renal – É mais frequente no idoso e de origem aterosclerótica. Piora rápida da função renal, principalmente no uso de um agente que bloqueie o sistema renina, e hipertensão de difícil controle sugerem o diagnóstico. Contudo, muitos indivíduos podem apresentar doença aterosclerótica sem HA. O emprego

de ultrassom abdominal com doppler está sempre indicado e a presença de um rim de volume diminuído fortalece o diagnóstico. A arteriografia renal é o procedimento seguinte e raramente a estenose pode ser bilateral. Os resultados cirúrgicos não são muito animadores, são de alto custo, e a colocação de “stent” pode eventualmente levar a uma “chuva” de trombos após o seu implante, agravando a função deste rim. Por isso, há muitos especialistas que preconizam um tratamento exclusivamente medicamentoso.

Diferente do idoso, em mulheres jovens com história recente de HA deve-se suspeitar de hipertensão renovascular (HRV) e a lesão mais frequente é a displasia fibromuscular. Em geral, apresenta boa resposta a intervenções de revascularização ou à angioplastia e, mais raramente, à nefrectomia.

Feocromocitoma – O comportamento da pressão arterial é de muita labilidade e paroxística, podendo em 50% dos casos se manter sustentada. Os sintomas mais frequentes são palpitação, palidez episódica, sudorese, ansiedade, hiperglicemia de jejum e episódios de hipotensão postural (em geral esses indivíduos são hipovolêmicos). Dez por cento dos tumores são bilaterais, 10% são malignos, 10% compõem síndromes familiares (neoplasias endócrinas múltiplas tipos MEN IIa e IIb), 10% podem se localizar em regiões extra-adrenais, 10% ocorrem em crianças. A ressonância magnética com gadolínio e

a tomografia são exames bastante precisos em localizar o tumor na adrenal e extra-adrenal, mas caso negativos a cintigrafia com ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG) é bastante sensível.

CAUSAS SECUNDÁRIAS MENOS FREQUENTES

Hipertireoidismo – Perda de peso, exoftalmia, palpitação, intolerância ao calor. A hipertensão é do tipo predominante sistólico.

Síndrome de Cushing – Obesidade central e gibosidade cervical, face em “lua-cheia”, estrias abdominais purpúreas. É fundamental esclarecer se o quadro clínico se deve a uma hiperprodução de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise ou secundário a um tumor adrenal. Quase sempre requer internação, pois não é uma investigação muito simples.

Coarctação da aorta – A constrição da aorta pode ocorrer em qualquer ponto do seu seguimento, porém o mais comum é imediatamente após a artéria subclávia esquerda. A HA ocorre apenas nos membros superiores, com praticamente ausência de pulsos nos membros inferiores. A radiografia de tórax é praticamente suficiente para o diagnóstico, evidenciando o sinal do 3 da dilatação da aorta acima e abaixo da constrição. Observa-se o entalhamento do bordo das costelas devido ao aumento da circulação colateral. O ecocardiograma com doppler corrobora o diagnóstico.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL INICIAL⁽⁴⁻⁶⁾

Hemograma – Deve-se observar a presença de anemia da doença renal crônica e das situações primárias de aumento do hematócrito (síndrome Gaisbock).

Glicose e hemoglobina glicada – É fundamental afastar a presença de *diabetes mellitus*, fator de risco agravante da HA.

Creatinina sérica e taxa filtração glomerular (TFG calculada) – A creatinina sérica é o principal indicador de função renal. Contudo, deve-se estar atento no sentido de que a creatinina somente começa a se elevar quando houver perda de 30% a 40% da massa funcional glomerular, por isso a necessidade em calcular a TFG.

Ácido úrico – A artrite gotosa é subdiagnosticada e pode ser agravada pelo uso intempestivo de tiazídico. Da mesma forma que o uso de substâncias que acidificam a urina (por exemplo, Vitamina C), podem facilitar a formação de cálculo renal.

Potássio – A hipocalcemia pode ser o único indicador para hiperaldosteronismo. Além disso a hipocalcemia facilita o desenvolvimento de arritmias e prejudica o controle da glicemia.

Lipidograma (Colesterol total, colesterol HDL, LDL e triglicerídeos) – Fatores de risco muito frequentes entre os hipertensos e já bem estabelecido o seu tratamento quando alterados.

Urina – Alterações na sedimentoscopia e densidade urinária indicam disfunção

renal e a dosagem da fração albumina: creatinina (indicativo de disfunção endotelial glomerular) e de valor prognóstico de morbimortalidade principalmente em diabéticos.

Eletrocardiograma (ECG) – O ECG é um exame pouco sensível, porém bastante específico. A presença de sinais indicativos de aumento do átrio esquerdo (onda P alargada e/ou bífida em D_2 e negativa em V_1) é indicativo de aumento atrial esquerdo. Esses achados se correlacionam com a presença de uma 4^a bulha, indicativo de disfunção diastólica.

Além disso, alterações do segmento ST (retificação do segmento e/ou inversão assimétrica da onda T) nas derivações precordiais esquerdo são indicativos de sobrecarga ventricular esquerda. O somatório das ondas S em V_1 ou V_2 mais onda R em V_5 ou V_6 acima de 35mm é sugestivo de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (Critério Sokolow–Lyon). Os primeiros resultados do estudo de Framingham mostraram que a presença de HVE no ECG tinham o mesmo valor prognóstico que a presença, no ECG, de infarto do miocárdio prévio.

O ECG é importante para detectar arritmias, visto que fibrilação atrial é frequente principalmente nos idosos.

Ecocardiograma com Doppler (ECO) – O Eco é muito mais sensível para detecção de HVE, além de corroborar com a presença de disfunção diastólica.

ALGUNS EXAMES OPCIONAIS QUANDO HOVER SUSPEITA DE CAUSA SECUNDÁRIA

Hormônio Estimulante da tireoide (TSH) – Está indicado na suspeita de hipo ou hipertireoidismo.

Vitamina D – Há fortes evidências de que níveis muito baixos de vitamina D possam estar implicados na gênese ou manutenção de PA elevada.

Atividade plasmática de renina (APR) – A APR é importante quando se suspeita de hiperaldosteronismo quando os valores são muito baixos ou zero. Somente 15% a 20% tem APR aumentada, o que pode ser normal entre os hipertensos, principalmente naqueles em uso de diurético. Eventualmente, valor muito elevado poderá sugerir a presença de estenose da artéria renal.

Catecolaminas – A dosagem das metanefrinas no plasma e na urina pode ser o primeiro passo na investigação para feocromocitoma. Há um teste com clonidina que não suprime a liberação de catecolaminas nos indivíduos com suspeita de feocromocitoma.

Ultrassom de carótidas – A presença de placas ateromatosas, além de avaliar a espessura íntimo-medial, é importante para o emprego de medicações preventivas de acidente vascular cerebral.

Velocidade da onda de pulso (VOP) – Esse procedimento mede a velocidade da onda de pulso entre dois pontos; quanto

mais rápido, mais rígido é o vaso. A rigidez dos grandes vasos arteriais é um dado importante para o agravamento da lesão vascular, principalmente coronariana. É um procedimento fácil de realizar e há alguns dispositivos disponíveis no mercado.

TRATAMENTO

Não Farmacológico – Recomendações básicas

- Perda de peso é recomendada para reduzir a PA.
- Uma dieta saudável, como a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), facilita atingir o peso desejado. Basicamente é uma dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais, com produtos laticínios de baixo teor de gorduras, além de baixo conteúdo de gordura saturada e total.
- A restrição no uso de sódio está recomendada para adultos com PA elevada ou com HA.
- A suplementação de potássio, preferível na dieta, está recomendada, a menos que esteja contraindicada na presença de doença renal crônica.
- Aumento na atividade física com programa estruturado está sempre recomendado.
- Homens e mulheres adultos com HA que habitualmente consomem muito álcool devem ser orientados a não ingerir mais do que 2 e 1 doses padrão por dia, respectivamente.

Farmacológico⁽⁴⁻⁶⁾

Grupos farmacológicos mais comuns

O Quadro 5 apresenta os principais grupos farmacológicos disponíveis para o tratamento da HA. É digno de nota que foi a partir dos anos 1980 que o tratamento farmacológico apresentou o seu grande desenvolvimento com fármacos com diferentes alvos, principalmente aqueles que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Ainda mais, há um crescimento do número de novos medicamentos, principalmente com menos efeitos adversos.

Também nos anos 1980 foram criadas as diretrizes para o tratamento da HA objetivando uma conduta mais racional além de um controle da PA mais efetivo. De início houve uma mudança importante no ponto de corte da PA para começar o tratamento que foi reduzido de 160/95 mmHg para 140/90 mmHg. Ainda mais, há um crescimento do

Quadro 5

Anti-hipertensivos disponíveis

- Diuréticos - tiazídicos, clortalidona e indapamida, espironolactona
- Inibidores adrenérgicos - agonistas alfa-2 centrais (clonidina e metildopa)
- Bloqueadores beta-adrenérgicos
- Alfa bloqueadores – bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (prazosin, doxazosina)
- Vasodilatadores diretos (hidralazina)
- Antagonista canais de cálcio - (diidropiridínicos, verapamil, diltiazem)
- Inibidores enzima conversora (captopril 3x/dia; enalapril 2x/dia; demais 1x/dia)
- Bloqueador receptor angiotensina
- Inibidor direto da renina (alisquireno)

número de novos fármacos principalmente com menos efeitos adversos.

Mais recentemente, houve uma classificação da HA de acordo com o nível pressórico considerando agora dois novos subgrupos: o considerado “novo” normal e o pré-hipertenso (ver Quadro 4). Na prática, a incorporação desses dois novos grupos recomenda a introdução de medidas terapêuticas não farmacológica para o grupo pré-hipertenso.

As diretrizes para a HA tentam trazer uma ordenação no tratamento. Inicialmente surgiu o tratamento de ensaio de erros e acertos. Ou seja, após um período de 2 a 3 meses de tratamento em monoterapia (diurético ou betabloqueador) caso a PA não estivesse controlada aumentava-se a dose,

e na falha iniciava-se outra monoterapia seguindo os mesmos passos. Na verdade, era um processo longo e de baixa efetividade.

As diretrizes seguintes tornaram mais abrangente o início do tratamento permitindo o uso de qualquer um dos cinco grupos farmacológicos considerados mais eficazes (Quadro 5). Mais ainda, ressaltam a importância da adoção de medidas não farmacológicas. As diretrizes mais recentes preconizam, para início de tratamento, a combinação de fármacos em doses baixas (Figura 1), principalmente para os hipertensos com alto risco cardiovascular.⁽⁹⁾ Os vários ensaios clínicos, principalmente o estudo VALUE, demonstraram que quanto mais precoce o controle da PA menor a incidência de complicações cardiovasculares.

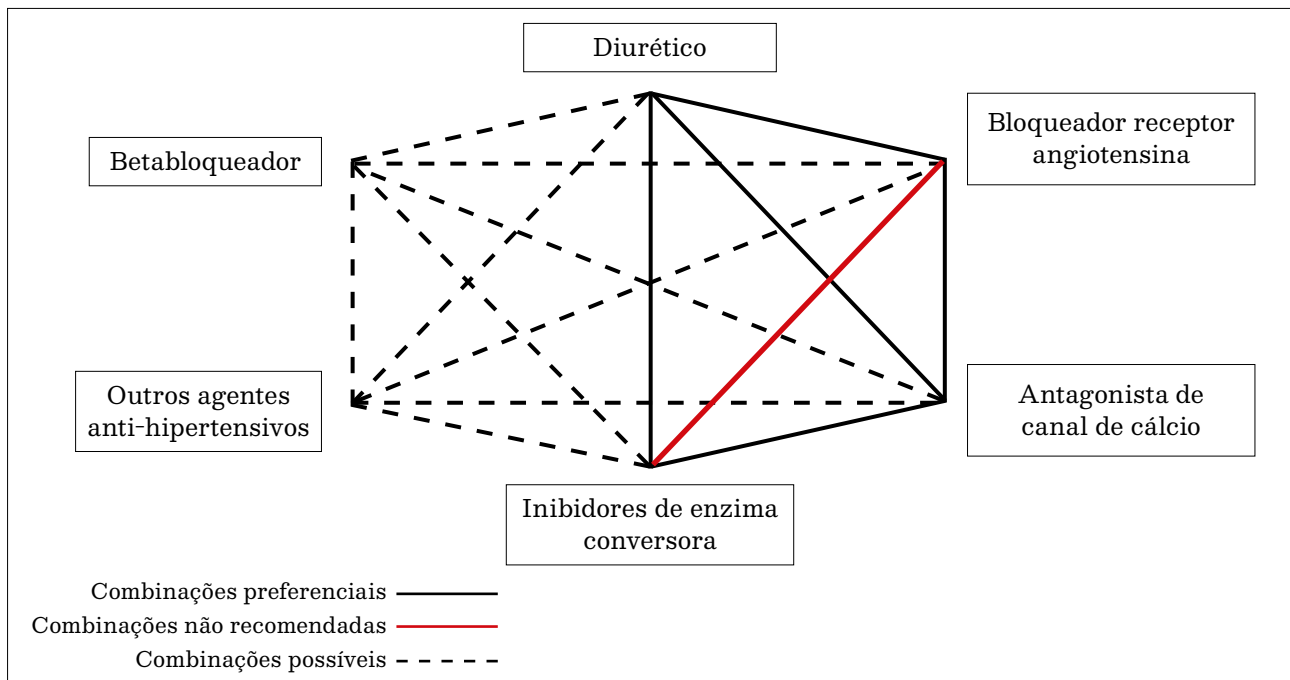


Figura 1

Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia.

RECOMENDAÇÕES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL⁽⁴⁻⁶⁾

1. Qual a meta ideal a ser atingida durante o tratamento anti-hipertensivo no adulto?
 - Adultos com HA estágio 1, com risco de doença aterosclerótica cardiovascular (ASCVD) < 10% devem ser manejados com tratamento não farmacológico e reavaliados dentro de 3 a 6 meses.
 - Hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV baixo e moderado e HA estágio 3, meta PA < 140/90 mmHg.
 - Hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV alto, meta PA < 130/80 mmHg.
 - Para hipertensos adultos com doença cardiovascular presente ou risco cardiovascular 10 anos ASCVD > 10%, recomendam-se PA < 130/80 mmHg.
 - Hipertensos adultos que apresentarem PAS ou PAD, respectivamente 20/10 mmHg acima da meta, iniciar o tratamento com dois medicamentos distintos.
 - Para hipertensos adultos com hipertensão estágio 2 recomenda-se iniciar o tratamento com dois agentes de primeira linha diferentes, separados ou em combinação fixa.
 - Para adultos estágio 3 de HA, deve-se fazer a avaliação e imediatamente começar o tratamento medicamentoso.
 - Considerar monoterapia para hipertensos estágio 1 (PAS < 150 mmHg) ou idosos > 80 anos ou pacientes fragilizados.
2. No adulto, os diversos fármacos anti-hipertensivos diferem nos benefícios e malefícios?
 - Para início de tratamento anti-hipertensivo deve-se escolher entre diuréticos tiazídicos e similares (clortalidona e indapamida), antagonistas de canais de cálcio (ACC), inibidores da enzima conversora (IECA) ou bloqueador/receptor de angiotensina (BRA).
3. O uso simultâneo de IECA com BRA ou com inibidor de renina é potencialmente deletério e não recomendado para tratamento de hipertenso adulto.

ESTUDOS QUE MUDARAM O TRATAMENTO DA HA

VALUE – O estudo Valsartan Anti-hypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) comparou desfechos cardiovasculares em 15,314 hipertensos com alto risco CV randomizados para tratamento baseado em valsartana ou anlodipino e seguidos por um tempo médio de 4,2 anos.⁽¹⁰⁾

O desfecho primário composto não foi estaticamente diferente entre os grupos. Contudo, como a PAS foi desigual durante todo o estudo, e isso explicaria a diferença observada em um dos desfechos específicos, a incidência de infarto do miocárdio, observada em maior frequência no grupo valsartana. Esse dado reforça a necessidade primordial de se atingir sempre o mesmo

nível de PA para se afirmar a superioridade de um tratamento sobre outro.

A grande contribuição do estudo VALUE foi a de que para todo hipertenso de alto risco CV é fundamental que a PA seja reduzida o mais rápido possível, o que, em geral, exigirá combinação terapêutica.

SPRINT – Estudo em hipertensos não diabéticos com o objetivo de se atingir níveis pressóricos abaixo de 130/80 mmHg. Como diferencial, a medida da PA foi feita pelo método oscilométrico e obtida pelo próprio paciente num ambiente isolado. Houve muitas críticas a essa metodologia uma vez que não é o método empregado na vida real e fornece números de pressão arterial mais baixos. Em resumo, esse estudo aponta que meta de tratamento com valores de PA mais baixa traz mais proteção ao hipertenso.⁽¹¹⁾

Contudo, os críticos ao estudo, além de mencionarem o método de medida da PA, chamam a atenção ao maior número de eventos adversos na população mais idosa e ao pouco uso de diurético no grupo controle. Este fato favoreceria o aparecimento de mais casos de insuficiência cardíaca, desfecho primário mais observado no grupo controle.

HOT (Hypertension Optimal Treatment) – Primeira evidência comparando três metas diferentes para PAD: < 90 mmHg, < 85 mmHg e < 80 mmHg, evidenciando progressivo benefício com PAD mais baixas. A PAD foi reduzida por 20,3

mmHg, 22,3 mmHg e 24,3 mmHg, respectivamente. Nos hipertensos diabéticos houve redução de 51% nos eventos cardiovasculares maiores.⁽¹²⁾

Primeiro estudo em hipertensos em avaliar o impacto do ácido acetilsalicílico em eventos CV que mostrou uma redução de 15% (p=0,03) nos eventos CV maiores e 36% na redução de infarto do miocárdio sem qualquer efeito na incidência de AVC.

Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) – Redução da PAS isolada com resultados marcantes nas complicações CV. Estudo duplo-cego num total de 4.695 pacientes com HSI, idade > 60 anos randomizados para tratamento ativo com nitrendipina 10-40mg/dia, com possível adição de enalapril 5-20mg/dia e hidroclorotiazida 12,5-25,0mg/dia, com placebos pareados. Num seguimento médio de dois anos, a incidência de AVC foi reduzida em aproximadamente 42% e desfechos cardiovasculares em 31% no grupo tratamento ativo.⁽¹³⁾

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension) – Estudo duplo-cego, prospectivo, grupo paralelo desenhado para comparar os efeitos da losartana contra o atenolol na redução de morbimortalidade cardiovascular em aproximadamente 8.300 pacientes (PAD inicial de 95 para 115 mmHg ou PAS entre 160 e 200 mmHg) e HVE documentada por eletrocardiograma. Houve redução de 26% de AVC no grupo losartana.⁽¹⁴⁾

Hyvet (Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older) – Estudo de tratamento ativo (1.933 pacientes) e grupo placebo (1.912 pacientes) que foram pareados (idade média, 83,6 anos; PA 173,0/90,8 mmHg) para o diurético indapamida 1,5mg/dia ou placebo. Os IECA ou perindopril (2 ou 4mg) ou placebo foram adicionados quando necessário.

Seguimento médio de 1,8 ano, e ao final do segundo ano de tratamento observou-se uma redução 15,0/6,1 mm Hg no grupo ativo. Análise final revelou uma redução de 30% na taxa de AVC fatal e não fatal, redução de 39% na taxa de morte por AVC, de 21% por qualquer causa de morte, de 23% na taxa de morte de qualquer causa CV e de 64% na taxa de insuficiência cardíaca.⁽¹⁵⁾

ONTARGET – Este estudo de longa duração (mais de 6 anos), respondeu a um dos mais importantes questionamentos sobre combinação de drogas no tratamento da hipertensão arterial, qual seja, a associação entre um IECA com um BRA. A hipótese de que a associação de 2 drogas que inibem o sistema renina aldosterona pudesse trazer mais benefícios cardiovasculares e menor mortalidade não se comprovou. Além disso, uma maior redução da pressão arterial com ambos os fármacos determinou mais episódios de hipotensão e de piora da função renal.⁽¹⁶⁾

ADESÃO AO TRATAMENTO

As diversas doenças crônicas apresentam em comum o problema da adesão ao

tratamento. Ou seja, cumprimento diário de pelo menos 80% da medicação prescrita. Esse problema não é novo, muito tem se escrito, mas na verdade parece ser um problema multicausal. A princípio o custo do tratamento foi considerado fator primordial. Porém, mesmo com o fornecimento gratuito da medicação a adesão foi pouco atenuada. Vários aspectos devem ser mencionados relacionados à HA: caráter assintomático por muitos anos, prescrições complexas (muitas medicações em diferentes horários), dificuldades no relacionamento médico-paciente, consultas muito espaçadas e rápidas demais.⁽¹⁷⁾

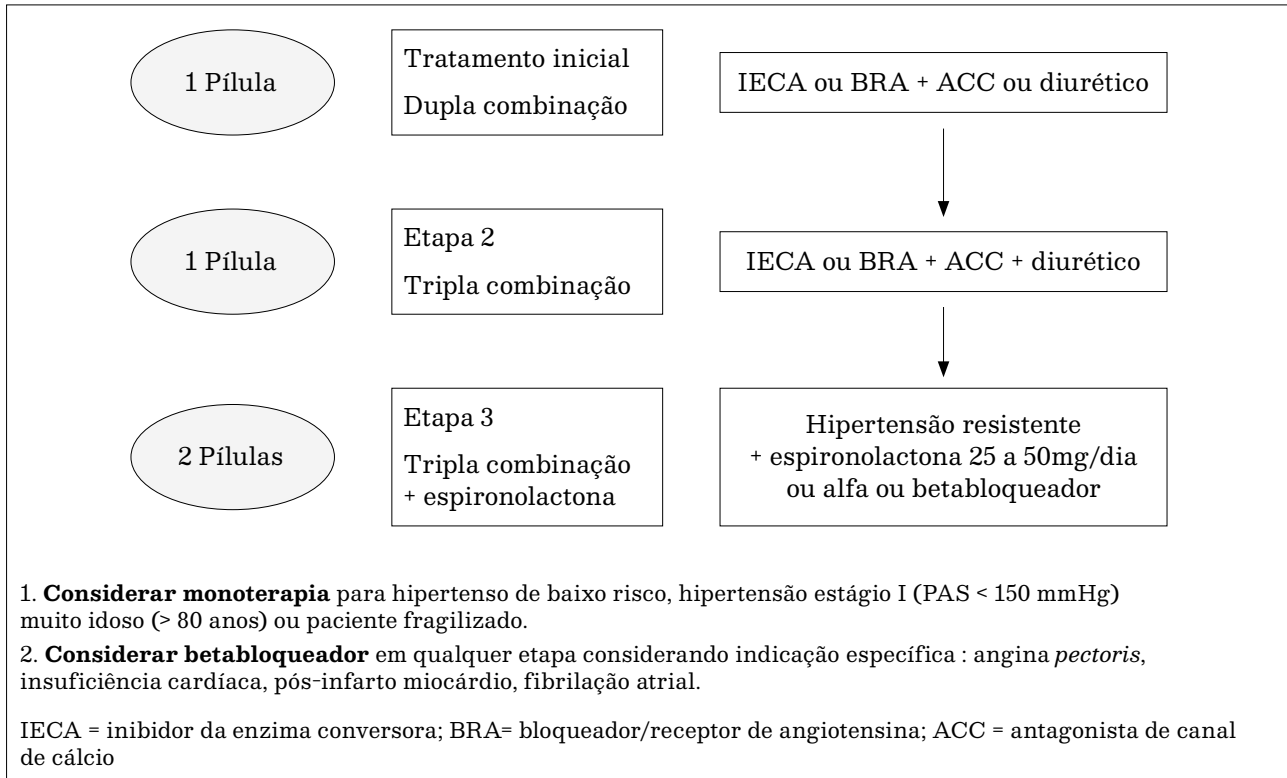
O Quadro 6 apresenta, de forma simplificada, como atingir o mais breve possível uma redução e, se possível, o controle efetivo da PA. Várias estratégias já foram testadas e funcionam quando implementadas. Por exemplo, nos Estados Unidos foi implementado um “Programa no Local de Trabalho” focado em motoristas de ônibus público, que funcionou extremamente bem. A partir do momento que o protocolo foi abandonado, naturalmente reduziu-se a taxa de aderência.

Recentemente, algumas propostas vêm sendo implementadas com telemedicina e o uso de telefones celulares. Contudo, os primeiros resultados não apontam para um aumento expressivo da adesão. Mas um aperfeiçoamento nessas metodologias, com certeza, deverá ter um impacto benéfico em aumentar a adesão.

Por fim, o impacto da discussão sobre a espiritualidade/religiosidade com os

hipertensos começa a ganhar espaço. Argumenta-se a possibilidade de que o paciente possa se beneficiar como uma história/ abordagem espiritual com o seu médico, que poderá conhecer como as crenças do

paciente podem influenciar em seu tratamento e de que forma isso lhe traz conforto ou sofrimento. Contudo, a bibliografia sobre o assunto ainda é muito escassa para uma recomendação.



Quadro 6

Estratégia padrão de tratamento para hipertensão arterial não complicada

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

1. Oigman W. Hemodynamic bases of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 1987;49(5):303-8.
2. Oigman W; Neves MF. Hipertensão arterial sistólica isolada. *Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro).* 2002;63: 447 - 454.
3. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. *The Framingham Heart Study 1950 to 1990. Circulation* 1996;93(4): 697-703.
4. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines www.jhypertension.com Volume 38 Number 6 June 2020. DOI:10.1097/HJH.0000000000002453.

5. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71:1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
6. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*: doi: org/10.36660/abc.20201238
7. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(4):623–6.
8. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012;125(1):14-22.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427.
10. Julius S. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE Randomised Trial. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
11. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79283-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79283-7) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64
13. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
14. Beckett NS. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898 doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
15. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360-9.
16. Oigman W, Cordeiro HA, Benchimol AB, Quadra AA. Abandonment of treatment in arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 1977;30(4):247-53.

Tratamento do diabetes tipo 2: tendências atuais

Treatment of Type 2 Diabetes: Current Trends

Alessandra Saldanha de Mattos Matheus

Disciplina de Diabetes e Metabologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Correspondência

Alessandra Saldanha de Mattos Matheus
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Telefone: 2868-8224 / Celular: (21) 9946-8360
Email: alessandramatheus79@yahoo.com

RESUMO

O diabetes tipo 2 (DM2), doença não transmissível crônica, de crescente prevalência mundial, apresenta grande impacto na saúde visto suas complicações associadas e a morbimortalidade relacionada. A complexidade da otimização do controle glicêmico, assim como a variedade de opções de tratamento disponíveis, representa um obstáculo frente ao seu plano terapêutico, contribuindo, assim, para a inércia terapêutica e não alcance das metas preconizadas. Este artigo sintetiza a abordagem terapêutica individualizada do paciente com DM2, com base nas diretrizes atuais dos agentes farmacológicos disponíveis no mercado brasileiro, discutindo seus mecanismos de ação, benefícios e limitações.

Palavras-chave: diabetes tipo 2; doença cardiovascular; fatores de risco cardiovascular

ABSTRACT

Type 2 Diabetes, a growing chronic non-communicable disease with worldwide prevalence, has a great impact on health due to its associated complications, related morbidity and mortality. The complexity of optimizing glycemic control as well as the variety of available treatment options impairs, somehow, therapeutic goals. This article summarizes therapeutic approach of the patient with Type 2 Diabetes based on current guidelines of drugs on Brazilian market, discussing their mechanisms of action, benefits and limitations.

Keywords: type 2 diabetes; cardiovascular risk factors; cardiovascular disease

INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 (DM2), doença crônica não transmissível de alta prevalência na atual realidade (425 milhões de casos, mundialmente),⁽¹⁾ apresenta um grande problema de saúde por conta de suas complicações micro e macrovasculares associadas. No entanto, pode ser manejado com sucesso e essas complicações evitadas, se a intervenção terapêutica adequada for implementada precocemente.⁽²⁾

A doença cardiovascular (DCV) afeta aproximadamente 30% de todas as pessoas com DM2⁽³⁾ e é uma das principais causas de morbimortalidade.⁽⁴⁾ Assim, na atualidade, o tratamento do DM2 vai além de meramente controlar a glicemia,

mas também deve ser extrapolado para a prevenção primária e secundária da DCV, assim como para o controle dos fatores de risco associados, como obesidade e hipertensão arterial.⁽⁴⁾

Apesar das recentes e robustas evidências científicas comprovando o benefício dos fármacos mais novos sobre a prevenção da DCV no DM2, o processo terapêutico, na atenção primária, é extremamente complexo. As principais barreiras encontradas que podem dificultar o controle metabólico são: a inércia terapêutica (quando é postergado o ajuste posológico e/ou associação de fármacos na vigência de inadequado controle metabólico), a complexidade no atendimento do paciente com multimorbidade e, em alguns casos, restrições de orçamento.⁽⁵⁾ Dessa forma, a compreensão da complexidade desta doença e da diversidade de opções para seu tratamento é crucial para o alcance das metas e assistência adequada ao paciente com diabetes.

O objetivo deste artigo de revisão é sintetizar a abordagem terapêutica individualizada do paciente com DM2 com base nas diretrizes atuais brasileiras⁽⁶⁾ e consensos internacionais^(4,7,8) dos agentes farmacológicos disponíveis no mercado brasileiro, discutindo seus mecanismos de ação, benefícios e limitações.

MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA

Como parte da terapia de primeira linha, em associação à metformina quando

esta não estiver contraindicada,⁽⁷⁾ todos os pacientes com DM2 devem ser abordados de forma individualizada, abrangendo aconselhamento nutricional, controle do peso corporal, inclusão de atividade física regular em sua rotina, assim como cessação do tabagismo.

As principais recomendações nutricionais devem ser: evitar o consumo de industrializados e limitar o consumo de sacarose para uma quantidade inferior a 25g/dia, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS);⁽⁹⁾ conhecer o índice glicêmico dos alimentos e dessa forma ser capaz de minimizar o impacto de determinados alimentos sobre a elevação da glicemia; limitar a ingestão proteica diária em pessoas com insuficiência renal crônica (IRC) para 0,8g/kg/dia e evitar o consumo frequente de grandes quantidades de gorduras trans e saturadas; incluir gorduras boas como oleaginosas, sementes e vegetais, assim como aumentar o consumo de fibra alimentar (vegetais, frutas frescas e cereais integrais).⁽⁹⁾

A atividade física deve ser encorajada a todo paciente com DM2, com base nas limitações físicas e contraindicações individuais, numa frequência de pelo menos 150 minutos por semana de moderada intensidade.⁽⁹⁾ A pessoas de meia-idade deve-se recomendar incluir exercícios de coordenação motora, flexibilidade e equilíbrio. O estudo LOOK AHEAD⁽¹⁰⁾ que avaliou a intervenção intensiva no estilo de vida quando comparado com o

grupo controle não mostrou benefício na redução do risco cardiovascular (RCV) ao longo dos 9,6 anos de *follow up*, no entanto houve melhora significativa na performance física, mobilidade, redução dos índices de depressão e de apneia do sono e melhora na qualidade de vida. Na análise *post hoc*, as pessoas no grupo intensivo que perderam $\geq 10\%$ do peso corporal apresentaram uma redução de risco de 20% no *endpoint* cardiovascular – morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal e internação por angina – quando comparadas com o grupo controle (p valor = 0,039).⁽¹¹⁾

TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Além da terapia não medicamentosa, a terapia medicamentosa encontra-se indicada, desde o diagnóstico, para todos os pacientes com DM2.

Há, na atualidade, uma diversidade de fármacos disponíveis para o adequado controle metabólico. De acordo com as principais alterações encontradas na fisiopatologia do DM2, podemos classificá-los quanto ao seu mecanismo de ação em (Tabela 1):

- Sensibilizadores de insulina (metformina e pioglitazona) – não aumentam a secreção de insulina, mas melhoram a sensibilidade da insulina.

- Secretagogos de insulina (sulfonilureias e metiglinidas) – aumentam a secreção de insulina.
- Inibidores da absorção intestinal de glicose (acarbose) – retardam a absorção de glicose intestinal.
- Incretinomiméticos – análogos do *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) e inibidores da dipeptidil dipeptidase tipo 4 (DPP-IV) – aumentam a secreção de insulina dependente da glicose (efeito incretínico) e promovem a supressão do glucagon.
- Glicosúricos – Inibidores do cotransportador de sódio-glicose renal, do inglês *sodium-glucose cotransporter type 2* (SGLT-2) – promovem glicosúria, diminuindo sua reabsorção renal.

1) Metformina

Mecanismo de ação

A metformina é a única biguanida em uso clínico e a medicação antidiabética mais antiga, cuja experiência, eficácia e segurança são bem conhecidas.⁽¹²⁾ Atua reduzindo a glicemia pré e pós-prandial, diminuindo a gliconeogênese e glicogenólise hepática e absorção intestinal de glicose, melhorando a sensibilidade periférica à insulina, aumentando a captação de glicose. Dessa forma, reduz a resistência insulínica hepática, aumenta os níveis endógenos do GLP-1 e modula a flora da microbiota intestinal.^(13,14) (Tabela 1)

Tabela 1

Mecanismos da fisiopatologia e as classes de medicamentos (adaptada da referência 13)

Medicamento	Regulação incretínica			Resistência							
	Cél. Alfa	Cél. Beta	Defeito incretínico	Músculo	Fígado	Adipócito	Rim	Cérebro	Microbiota	Estômago, ID	Inflamatória
Metformina					X				X	X	
Sulfonilureias		X									
Acarbose										X	
Pioglitazona	X			X	X	X					
Metiglinidas		X									
Análogo GLP-1	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Inibidores DPP-IV	X	X	X								X
Gliflozinas	X			X	X	X	X				

Legenda: ID: intestino delgado

Benefícios

Ao contrário das sulfonilureias, a metformina raramente causa hipoglicemia e é uma opção acessível financeiramente. No estudo UKPDS, apresentou redução dos desfechos de doença macrovascular em pacientes obesos.⁽¹⁵⁾ É considerada a terapia de primeira linha para todos os pacientes com DM2, sem contraindicação ao seu uso de acordo com diversas diretrizes.^(6,7,8) Este fármaco também está associado a uma reduzida mortalidade em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca (IC) quando comparada à sulfonilureia ou insulina.⁽¹⁶⁾ Em uma metanálise, em pacientes tratados com metformina houve uma melhora geral e específica da

sobrevivência pelo câncer quando comparados com aqueles tratados com outros tipos de antidiabéticos orais.⁽¹⁷⁾

Efeitos colaterais

Em alguns pacientes (25%), a intolerância aos seus principais efeitos colaterais, que são os gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômitos e flatulência, pode limitar o seu uso em altas doses e necessitar de redução posológica.⁽¹³⁾ Uma intolerância à menor dose pode ser vista em 5% dos pacientes.⁽⁷⁾ Também pode reduzir os níveis séricos da vitamina B12. Acidose láctica durante seu uso é muito rara e, geralmente, está associada a comorbidades concomitantes.⁽¹⁸⁾ (Tabela 2)

Tabela 2 (parte 1)

Características dos medicamentos para tratamento do DM2^(6-8,13)

Medicamento	Efeitos colaterais	Efeito sobre o peso	Risco hipoglicemia	Potencial red. A1c %	Proteção CV
Metformina	TGI (náusea, diarreia) def Vit B12; acidose láctica	neutro	neutro	1,0-2,0%	neutro
Sulfonilureias	hipoglicemia, hiponatremia (glimepirida), pancitopenia, agranulocitose	aumento	moderado a grave* (*antigas)	1,0-2,0%	possível aumento RCV
Acarbose	flatulência	neutro	neutro	0,5-0,8	neutro
Pioglitazona	anemia dilucional, fratura, aumento LDL, contraindicada CA bexiga	aumento	neutro	0,5-1,4	Red AVC possível proteção
Metiglinidas	ganho peso, bx risco hipoglicemia	aumento	leve a moderado	1,0-2,0%	neutro
Análogo GLP-1	náusea, risco de pancreatite, dor abdominal, constipação (cautela: CA medular tireoide)	redução	neutro	0,5-1,0	benefício (liraglutida e semaglutida)
Inibidores DPP-IV	nasofaringite, IVAS, cefaleia	neutro	neutro	0,5-1,0	neutro
Gliflozinas	ITU, hipotensão arterial, amputação MMII (Canagliflozina), risco de CAD euglicêmica, Sd Fournier-Like, CA bexiga	redução	neutro	0,5-0,8	Benefício Cana e Empa
Insulinas	edema, hipoglicemia, Lipodistrofia SC	aumento	moderado a grave	1,5-3,5	neutro Degludeca e Glargina

Legenda: CA – câncer; CAD – cetoacidose diabética; CV- cardiovascular; IC – uso na insuficiência cardíaca; RCV – risco cardiovascular; TGI – trato gastrointestinal; TFG – taxa de filtração glomerular

Tabela 2 (parte 2)

Características dos medicamentos para tratamento do DM2^(6-8,13)

Medicamento	IC	Progressão doença renal	Ajuste para doença renal
Metformina	neutro	neutro	Reduzir dose se TFG < 60mL/min; Se < 45mL/min, máx 1g/dia; suspender < 30mL/min.
Sulfonilureias	neutro	neutro	Glibenclamida - suspender se TFG < 60 mL/min Glimepirida - reduzir dose para 1mg/dia se TFG 30 a 60; suspender se < 30mL/min Gliclazida sem ajuste de dose; suspender se TFG < 30mL/min
Acarbose	-----	-----	Suspender se TFG < 45mL/min
Pioglitazona	contraindicada IC NYHA I a IV	neutro	Sem ajuste de dose até TFG = 15mL/min; cautela com edema
Metiglinidas	neutro	neutro	Nateglinida suspender se TFG < 45; Repaglinida sem ajuste de dose; suspender se TFG < 30mL/min
Análogo GLP-1	neutro	possível benefício liraglutida	Suspender se TFG < 15mL/min
Inibidores DPP-IV	(aumento risco IC Saxagliptina e Alogliptina)	neutro	necessário ajuste de dose (** ver texto seção inibidores DPP-IV); Suspender se TFG < 30mL/min com exceção da linagliptina
Gliflozinas	benefício todas	Benefício com Empa e Canagliflozina	Não indicado se TFG < 30mL/min. Redução dose empagliflozina e canagliflozina se TFG < 45mL/min Dapagliflozina suspender uso se TFG < 45mL/min
Insulinas	-----	-----	Redução 25% dose se TFG 60 a 15 mL/min; se TFG < 15 reduzir 50%

Legenda: CA – câncer; CAD – cetoacidose diabética; CV- cardiovascular; IC – uso na insuficiência cardíaca; RCV – risco cardiovascular; TGI – trato gastrointestinal; TFG – taxa de filtração glomerular

Principais cautelas

Para que sejam evitados os possíveis efeitos gastrointestinais indesejáveis, deve sempre ser titulada a dose, iniciando com a menor possível tolerada até que seja atingida a dose máxima (2000mg/dia).

Antes de iniciar, deve ser regularmente avaliada a função renal através do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG). Se a TFG < 45mL/min, a dose máxima deve ser 1000mg/dia, e se reduzir para < 30mL/min, deverá ser suspensa. Caso

esteja entre 30 e 45mL/min, inicialmente, não deve ser prescrita.⁽⁹⁾

Pelo possível risco de acidose láctica, encontra-se contraindicada na IRC com TFG < 30mL/min, IC classes funcionais III e IV, doença hepática e pulmonar graves. Também deve ser suspensa 48 horas antes da realização de exames contrastados.

2) Sulfonilureias

Mecanismo de ação

As sulfonilureias, ou simplesmente sulfas (glibenclamida, gliclazida e glimepirida), são secretagogos de insulina que estimulam a secreção de insulina ligando-se a receptores específicos localizados nas células beta pancreáticas e apresentam grande eficácia em reduzir a hemoglobina glicada. As representantes desta classe mais recentes, como a gliclazida MR e a glimepirida, permitem uma comodidade posológica na administração em dose única, sendo consideradas uma opção de baixo custo e eficaz.

Benefícios

Nos estudos UKPDS e ADVANCE, foram benefícios em relação microvasculares com as sulfas.⁽¹⁹⁾ Em recente estudo (CAROLINA) que comparou a glimepirida com a linagliptina, não houve diferença para IAM não fatal, AVC não fatal e DCV ao longo de seis anos, entre os grupos. No entanto, foram observados maior ganho de peso e mais eventos de hipoglicemia no grupo da glimepirida.⁽²⁰⁾

Efeitos adversos

Geralmente são bem tolerados, sendo a hipoglicemia o efeito mais indesejado assim como o ganho de peso. Também podem ocasionar uma degradação do *pool* de células beta mais precoce e progressão da falência pancreática secundária.⁽⁷⁾ Outros efeitos adversos associados a seu uso são: pancitopenia, agranulocitose, hiponatremia (glimepirida), astenia e cefaleia.

Principais cautelas

Pacientes frágeis, com risco de apresentar hipoglicemia, devem evitá-las, assim como na presença de IRC. Com TFG < 60mL/min, a glibenclamida deve ser suspensa e a glimepirida ter sua dose reduzida até a TFG = 45mL/min, sendo suspensa abaixo deste valor. A gliclazida é a única que pode ser administrada sem necessidade de ajuste de dose até a TFG = 30mL/min, quando então deverá ser suspensa.

Dessa forma, a gliclazida é preferível pela sua eficácia, segurança e meia-vida⁽⁷⁾ e, de acordo com o estudo randomizado GUIDE,⁽²¹⁾ apresentou menor risco de hipoglicemia quando comparada com a glimepirida, sendo esta considerada a segunda escolha pela comodidade posológica (dose única diária). No entanto, a glibenclamida é em muitos países subdesenvolvidos a única representante disponível desta classe, mas está associada com maior mortalidade e maior risco de

hipoglicemias graves quando comparada com todas as outras sulfas mais modernas.⁽²²⁾ Encontra-se contraindicada para pacientes com alto RCV.

3) Metiglinidas

Mecanismo de ação

As chamadas glinidas (repaglinida e nateglinida) são secretagogos de insulina de ação muito mais curta do que as sulfonilureias, ligando-se a receptores específicos na célula beta, liberando imediatamente a insulina. Dessa forma, apresentam uma ação mais fisiológica e menor risco de hipoglicemia.⁽²³⁾

Pelo fato de serem de curta ação, apresentam a desvantagem na posologia em relação às sulfas de uso único diário, visto que necessitam ser administradas antes de cada refeição principal.

Benefícios

Apesar de mais caras do que as sulfas, as metiglinidas apresentam semelhante eficácia clínica no controle glicêmico quando comparado com o apresentado pelas sulfas. Constituem uma alternativa para pacientes que apresentam alergia a sulfonilureias.

Efeitos adversos

Apresentam risco de aumento de peso semelhante ao das sulfonilureias, mas possivelmente tem menor risco de hipoglicemia.

Cautelas

A repaglinida pode ser usada com segurança em pacientes com IRC com TFG até 15mL/min sem necessidade de ajuste posológico,⁽⁷⁾ no entanto a nateglinida deve ser suspensa se TFG < 45mL/min, por apresentar excreção exclusivamente renal.

4) Acarbose

Mecanismo de ação

Atua inibindo uma enzima que favorece a absorção intestinal de carboidratos (alfa-glicosidase), dessa forma reduzindo a glicemia pós-prandial.⁽²⁴⁾

Benefícios

Apresenta efeito neutro sobre o peso sem causar hipoglicemia. Beneficia de forma modesta o controle glicêmico^(7,13) (Tabela 2). Uma revisão sistemática da Cochrane⁽²⁵⁾ não mostrou evidência de seu efeito sobre mortalidade e morbidade cardiovascular no DM2. No entanto, no estudo STOP NIDDM mostrou redução de eventos cardiovasculares, no pré-diabetes.⁽²⁶⁾

Efeitos adversos

A ocorrência de flatulência limita seu uso, assim como é contraindicada na IRC com TFG < 45mL/min, na doença intestinal inflamatória, na obstrução parcial intestinal e na insuficiência hepática grave. Deve ser titulada lentamente para reduzir a intolerância gastrointestinal.

5) Pioglitazona

Mecanismo de ação

A pioglitazona é considerada um sensibilizador periférico da insulina, atuando através da ativação do receptor nuclear ativado por proliferadores do peroximo gama (PPAR- γ) principalmente presentes no tecido adiposo, mas também no fígado e músculo, alcançando efeitos terapêuticos após semanas de seu uso.

Benefícios

A pioglitazona diminui os níveis de triglicerídeos e aumenta os níveis de colesterol HDL, assim como do colesterol LDL, mas esse aumento pode envolver um LDL grande e flutuante, que pode ser menos aterogênico.⁽²⁴⁾ Também melhora a disfunção endotelial, secreção insulínica e a disfunção diastólica, reduzindo a inflamação, reduzindo o PAI-1, revertendo a lipotoxicidade e possuindo benefícios comprovados na esteato-hepatite não alcoólica.⁽¹³⁾

Benefícios com seu uso também foram encontrados na redução da placa carotídea e coronária.⁽²⁷⁾ E também foi demonstrada redução da DCV em pacientes com alto risco,⁽²⁸⁾ com dados limitados sobre prevenção primária.⁽²⁹⁾

Efeitos adversos

Edema (incluindo edema macular), anemia dilucional e ganho de peso podem ser efeitos adversos indesejados, especialmente

se administrada com insulina ou secretagogos de insulina.⁽³⁰⁾ O que a faz ser contraindicada na IC mesmo em classes funcionais I e II⁽²⁴⁾ e na insuficiência hepática e instabilidade hemodinâmica.⁽¹³⁾

O risco de câncer de bexiga também constitui uma preocupação para esta classe de medicações, sendo este risco maior entre os pacientes que fizeram uso por tempo prolongado e com doses cumulativas mais altas.⁽³¹⁾ Há também o risco aumentado de predispor fraturas em ossos longos, pela diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos, comprometendo a formação óssea.⁽²⁴⁾

6) Incretinomiméticos

6.1) Análogos do GLP-1

Mecanismo de ação

Os agonistas do GLP-1 (exenatida e lixisenatide) cuja homologia com o GLP-1 humano é inferior a 60%, e os análogos de GLP-1 (liraglutida, albiglutida, dulaglutida e a semaglutida- moléculas bem semelhantes ao GLP-1 humano) mimetizam o GLP-1 endógeno, principal incretina que se encontra reduzida no DM2. Também estimulam a liberação de insulina dependente da glicose, além de reduzirem o glucagon e o esvaziamento gástrico.⁽²⁴⁾ Constituem a única classe de fármacos injetáveis para o tratamento do DM2, podendo ser administrados em dose única diária (lixisenatida e liraglutida) ou dose única semanal (semaglutida e dulaglutida).

Benefícios

Dados experimentais em animais apontam que estes medicamentos podem evitar a apoptose das células beta e, com o tempo, restaurar este *pool* de células. Atuam reduzindo, principalmente, a glicemia pós-prandial, e apresentam o benefício de reduzirem o peso corporal e discretamente a pressão arterial.⁽³²⁾ Portanto, apresenta efeitos hipotalâmicos e intestinais que interferem no controle do peso, como aumento da saciedade, diminuição do apetite e retardo do esvaziamento gástrico.⁽³³⁾

Efeitos colaterais

Os mais comuns observados são: náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal e aumento da incidência de colelitíase.⁽³³⁾

Cuidados

Os análogos do GLP-1 são contraindicados em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide ou naqueles com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.⁽²⁴⁾ Para reduzir as náuseas, preconiza-se iniciar com baixas doses e progredir com a titulação da dose, lentamente, mensal (semaglutida), semanal (dulaglutida) ou diário (lixisenatida ou liraglutida).

a) Liraglutida

Os resultados do estudo LEADER (Efeito da liraglutida e Ação no Diabetes: Avaliação dos Resultados sobre efeito

Cardiovascular), ensaio clínico com 9.340 adultos com DM2 e alto RCV, demonstraram uma redução de 13% sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores como morte cardiovascular, IAM e AVC não fatais no grupo em uso da liraglutida quando comparada com o placebo.⁽³⁴⁾ Numa análise secundária deste estudo em pacientes com a TFG < 60mL/min, seu uso foi associado à menor taxa de desenvolvimento e progressão de desfechos renais e persistência de proteinúria quando comparada com o grupo placebo.⁽³⁵⁾ Em junho de 2019, obteve aprovação para faixa pediátrica (> 10 anos) com DM2, com base no estudo ELLIPSE.⁽³⁶⁾

b) Dulaglutida

A dulaglutida foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória americana, em setembro de 2014 como terapia adjuvante à dieta e a exercícios para melhorar o controle glicêmico no DM2 com base nos estudos AWARD.^(37,38) Foi o primeiro análogo de GLP-1 com comodidade posológica de uso semanal. O estudo REWIND não demonstrou superioridade da dulaglutida em reduzir eventos CV quando comparada com o placebo numa população de alto RCV (2,4 por 100 pessoas-ano no grupo da dulaglutida, contra 2,7 por 100 pessoas-ano no grupo do placebo).⁽³⁹⁾

c) Lixisenatida

A lixisenatida foi aprovada pelo FDA em julho de 2016 no DM2 com base nos

resultados do estudo *GetGoal*⁽⁴⁰⁾ e dos ensaios de Avaliação de Lixisenatida na Síndrome Coronariana Aguda – estudo ELIXA.^(41,42) No entanto, neste estudo que incluiu 6.068 adultos com DM2 com história de síndrome coronariana aguda recente não foi demonstrada diferença estatística quando comparado ao grupo placebo.

d) Semaglutida

Em dezembro de 2017, o FDA aprovou a semaglutida injetável, uma vez por semana, um análogo do receptor GLP-1, como um agente de melhora do controle glicêmico em adultos com DM2.⁽⁴³⁾ Em janeiro de 2020, o estudo SUSTAIN-6 demonstrou redução em 26% do risco de grandes eventos cardiovasculares (MACE) em adultos com DM2 e doença cardíaca.⁽⁴⁴⁾

Em setembro de 2019, o FDA aprovou o primeiro agonista do receptor de GLP-1 oral,⁽⁴⁵⁾ que possui previsão para entrada no mercado brasileiro para o ano de 2022. É administrado como um comprimido oral uma vez ao dia. Sua aprovação foi baseada nos resultados dos estudos PIONEER 6 de fase 3 (n = 9.543) que demonstrou uma redução significativa no risco de morte por causa cardiovascular de 21% quando comparado com o grupo placebo, numa população de alto RCV.⁽⁴⁶⁾

Efeitos adversos

Seu uso foi relacionado com piora da retinopatia em pacientes que já apresentavam

essa complicação microvascular, principalmente aumentando as taxas de hemorragia vítrea e cegueira. Uma possível justificativa para a piora da retinopatia seria pela rápida melhora no controle glicêmico.⁽⁴⁷⁾

6.2) Inibidores da Dipeptidil peptidase 4 (IDPP-IV)

Mecanismo de ação

Os representantes dessa classe são: a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina e a linagliptina. Atuam prolongando a ação das incretinas endógenas secretadas nas células L do íleo terminal, como o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo inibitório gástrico (GIP), que são inativadas pela enzima DPP-IV. Dessa forma, essa inibição proporciona aumento dos níveis séricos do GLP-1 dependente da glicose (efeito incretínico).

Benefícios

Possui um efeito modesto de redução na hemoglobina glicada⁽¹³⁾ (Tabela 2) com efeito neutro sobre o peso.

Efeitos adversos

As infecções do trato respiratório superior têm sido cada vez mais relatadas entre usuários de inibidores DPP-IV em comparação com usuários de outros medicamentos antidiabéticos,⁽⁴⁸⁾ assim como o aumento das transaminases hepáticas.⁽¹³⁾

Cautelas

Até o momento, nenhum representante desta classe demonstrou benefício nos desfechos cardiovasculares. A sitagliptina, no estudo TECOS,⁽⁴⁹⁾ e a linagliptina, no estudo CARMELINA,⁽⁵⁰⁾ falharam em demonstrar qualquer diferença estatisticamente significativa na taxa de hospitalização para IC quando comparadas com o grupo placebo. No estudo SAVOR, a saxagliptina foi associada com o aumento na hospitalização por IC, sendo maior o risco naqueles com história prévia desta condição.⁽⁵¹⁾ A alogliptina também foi associada com discreto aumento na hospitalização por IC em pacientes sem histórico de IC, quando comparados com o grupo placebo, e no estudo EXAMINE, em pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda recente.⁽⁵²⁾

Com a exceção da linagliptina, que não necessita de ajuste de dose, todos os inibidores de DPP-IV deverão ser ajustados na IRC com TFG < 60mL/min. A alogliptina deverá ser reduzida para metade da dose usual (12,5mg/dia) se TFG de 60 a 45 mL/min; se TFG < 45mL/min, reduzir para 6,25mg/dia.

A vildagliptina, saxagliptina e sitagliptina deverão ser reduzidas para metade da dose se TFG < 45mL/min.⁽⁵³⁾

7) Gliflozinas

Os representantes dessa classe são: a canagliflozina, dapagliflozina e a empagliflozina e constituem a classe de drogas

mais recentemente aprovadas para o tratamento do DM2.

Mecanismo de ação

Atuam através da inibição do cotransportador de sódio e glicose no túbulo proximal renal do tipo 2 (SGLT-2) diminuindo o limiar de glicose renal e aumentando, assim, sua excreção na urina, causando glicosúria.

Benefícios

Apresentam perfil de segurança favorável, com baixo risco de hipoglicemia, favorecendo a perda de peso e reduzindo a pressão arterial sistólica.⁽⁹⁾ Foi demonstrada redução de 38% no risco de morte relacionada à DCV e redução de 32% sobre a mortalidade por todas as causas em adultos com DM2 e alto RCV com a empagliflozina, com base nos achados do estudo EMPAREG OUTCOME.⁽⁵⁴⁾ Numa análise posterior deste estudo, também foi evidenciada proteção renal com benefício tanto na redução da proteinúria como na progressão da nefropatia em pacientes com TFG inicial entre 30 a 60mL/min.⁽⁵⁵⁾

A canagliflozina demonstrou redução de 14% no risco de hospitalização por IC no estudo CANVAS⁽⁵⁶⁾ e, em outubro de 2019, foi aprovada para o tratamento da doença renal diabética (DKD), com base nos achados do estudo CREDENCE. Este estudo encontrou uma redução de 30% no risco de duplicar os níveis séricos de creatinina, evolução para IRC com TFG

< 15mL/min (níveis dialíticos) ou piora da proteinúria em pacientes com DM2 e doença renal que foram tratados com canagliflozina quando comparados com o placebo.⁽⁵⁷⁾ A dapagliflozina também foi capaz de reduzir em cerca de 15,5% o risco relativo de eventos cardiovasculares subsequentes em pacientes que tiveram IAM prévio, além de reduzir entre 5% a 28% o risco relativo de hospitalização por IC quando comparada ao placebo, de acordo com os achados do estudo DECLARE-TIMI58, que avaliou 17.160 pacientes ao longo de 4,2 anos.^(58,59) Nesta mesma época, a dapagliflozina ganhou uma indicação para uso na IC por reduzir a hospitalização por IC em adultos com DM2 com base no estudo DAPA-HF, no qual foram avaliados 4.744 pacientes (seguimento médio de 18 meses) mostrando uma taxa de redução de hospitalização por IC quando comparada ao grupo placebo, de 26%.⁽⁶⁰⁾

Efeitos adversos

Infecção do trato urinário, balanopostite em homens, candidíase em mulheres, síndrome de Fournier, desidratação, hipotensão arterial (principalmente quando utilizado concomitante com diuréticos de alça) e amputação de extremidades com a canagliflozina como demonstrado no estudo CANVAS,⁽⁵⁶⁾ cetoacidose diabética euglicêmica e também maior risco de fraturas relacionada a canagliflozina são os principais efeitos adversos descritos com essa classe.⁽⁹⁾

Cautelas

A empagliflozina e canagliflozina podem ser usadas com TFG até 30mL/min, sendo necessária redução da dose diária, com TFG < 45mL/min. Já a dapagliflozina deve ser usada com cautela até a TFG de 45mL/min. Devem ter seu uso interrompido 24 horas antes de uma cirurgia de grande porte eletiva, assim como devem ser suspensas, imediatamente, na vigência de infecções agudas ou situações de estresse.

COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS ORAIS

O racional da terapia combinada do DM2 compreende iniciar modificação na dieta e no estilo de vida associados com a metformina (iniciando com baixas doses de 500mg e titulada, lentamente, até alcance da dose máxima de 2.000mg/dia), por três meses, inicialmente. Não sendo alcançados os alvos glicêmicos, indica-se, então, uma terapia dupla, tripla ou quádrupla. Nesse caso, a maioria dos pacientes será beneficiada, pois dessa forma as doses das medicações podem ficar reduzidas, com possibilidade de menores efeitos colaterais e atuação em sinergismo nos múltiplos defeitos da fisiopatologia do DM2.⁽⁶⁾

Para os pacientes com DCV preexistente ou doença renal com muito alto RCV, as principais medicações a serem associadas a metformina, na vigência de uma TFG > 30mL/min, são os inibidores de SGLT-2 e os análogos GLP-1 (semaglutida ou liraglutida).⁽⁹⁾

Quando as metas não forem alcançadas, após mais três meses de tratamento em terapia dupla ou tripla, o uso de insulina basal pode estar indicado, assim como na presença de IRC com TFG < 30mL/min, em qualquer momento.

INSULINAS

O uso de insulina no tratamento do DM2 deve ser recomendado quando na presença de combinações de terapia oral ou injetável (análogos do GLP-1) não forem suficientes para efetivamente controlar os níveis glicêmicos e alcançarem as metas terapêuticas.

Uma opção atraente pode ser o uso dos análogos de insulina pré-misturados que poderão reduzir tanto a glicemia pré como pós-prandial. As insulinas análogas de longa ação são adequadas para controle da glicemia pré-prandial. A insulina detemir (usada em duas tomadas) apresenta a vantagem de induzir menor ganho ponderal.⁽²⁴⁾ A insulina glargina concentrada (300 UI/mL), é uma nova apresentação da insulina glargina (100 UI/mL). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos da glargina 300 UI são mais estáveis e prolongados; sua duração de ação excede 24 horas e apresenta um menor risco para hipoglicemia noturna.⁽⁶¹⁾ O análogo de insulina de longa ação com ação mais prolongada, indicado tanto para o diabetes tipo 1 como no DM2, a insulina degludeca, teve sua aprovação com base nos resultados do estudo BEGIN⁽⁶²⁾ e demonstrou ser mais segura (menor taxa de eventos

hipoglicêmicos noturnos) em pacientes de alto RCV no estudo DEVOTE quando comparada com a insulina glargina.⁽⁶³⁾

COMBINAÇÕES FIXAS DE INSULINAS E ANÁLOGOS GLP-1

Essa opção terapêutica encontra-se indicada para pacientes em uso de antidiabéticos orais e/ou insulina basal (*bedtime*) que estejam fora da meta de controle glicêmico desejada, quando o ganho de peso (inevitável com o início da insulina) não é desejável. Em uma única apresentação de solução injetável, podemos administrar uma insulina análoga de longa ação associada com baixas doses de uma análoga do GLP-1. As apresentações compostas de lixisenatida + glargina (Soliqua[®]) e liraglutida + degludeca (Xultophy[®]) são os exemplos dessas combinações comercializadas no Brasil.

Encontra-se indicada, principalmente, para pacientes com DM2 e obesidade que necessitam do início de insulino terapia basal, pois as principais vantagens são o menor ganho de peso na vigência do uso de insulina (menor dose a ser usada), com conseqüente menor risco de hipoglicemia, e a terapia basal/bólus ser mais prática, podendo reduzir tanto a glicemia de jejum como a pós-prandial.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos estão em andamento com um inibidor duplo tanto do SGLT-1 como do SGLT-2, a sotagliflozina, que vem sendo estudada, inclusive para o diabetes tipo 1.⁽⁶⁴⁾

Tirzepatida

Mecanismo de ação

Este medicamento é um polipeptídeo que atua fazendo um agonismo duplo tanto do GLP-1 como também do GIP. Os resultados no estudo de fase 3, o SURPASS2,⁽⁶⁵⁾ recentemente publicado, demonstraram que a tirzepatida foi superior à semaglutida, na redução da hemoglobina glicada com maior perda de peso associada, ao longo de 40 semanas, em 1.879 pacientes com DM2.⁽⁶⁶⁾ Portanto, pode ser uma alternativa injetável semanal promissora no tratamento do DM2.

Benefícios

Redução de peso corporal (variando de 7kg a 9,5kg)⁽⁶⁵⁾ e controle glicêmico com redução na hemoglobina glicada em até, aproximadamente, -2,3%.⁽⁶⁶⁾

Efeitos adversos

Principais efeitos colaterais são: náusea, diarreia e vômitos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS – RACIONAL DA ESCOLHA TERAPÊUTICA

A abordagem do tratamento do DM2 deve englobar as características clínicas e morbidades do paciente. Na atualidade, de acordo com as diretrizes brasileiras e internacionais, para a decisão terapêutica de qual fármaco devemos associar a metformina e a mudança no estilo de vida,

deve ser estratificado o RCV (avaliando o histórico de doença arterial coronariana, AVC ou doença arterial obstrutiva periférica) e a presença de comorbidades como IC, IRC, obesidade e risco de hipoglicemia (pacientes idosos frágeis). Para cada grupo, podemos decidir qual melhor associação terapêutica indicada, como segue:⁽⁶⁻⁸⁾

- **ALTO RISCO CARDIOVASCULAR** (*presença de fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, microalbuminúria*) OU
- **MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR** (*histórico pessoal de evento prévio coronariano, AVC ou doença arterial obstrutiva periférica*)

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2 ou análogo GLP-1 com comprovada prevenção da DCV (semaglutida ou liraglutida). O uso de insulina basal deve ser realizado com extrema cautela considerando o risco de hipoglicemia.^(6,7)

- **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2. Evitar a pioglitazona e saxagliptina. Avaliar com cautela o início de insulinoterapia^(6,7)

- **INSUFICIÊNCIA RENAL COM TFG < 60mL/min**

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2 de acordo com as restrições de dose para

cada fármaco com base na TFG. A metformina como terapia primária somente é indicada se a TFG > 45mL/min. Os inibidores SGLT-2 são considerados terapia de segunda linha se a TFG > 45mL/min, seguidos pelos análogos do GLP-1 (terceira linha), e os inibidores da DPP-IV com redução de dose, à exceção da linagliptina, considerados como terapia de quarta linha. A repaglinida pode ser usada, assim como as sulfonilureias que devem ser suspensas na vigência de TFG < 30mL/min (exceção para a glibenclamida, que deve ser suspensa com TFG < 60mL/min). Cautela com todos os outros antidiabéticos orais deve ser tomada com TFG < 60mL (Tabela 2).

- **OBESIDADE/SOBREPESO**

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada com análogo de GLP-1 (qualquer representante), e os inibidores SGLT-2 como terapia de segunda linha. Evitar medicações que podem aumentar o peso como sulfonilureias, metiglinidas, insulina e pioglitazona. Se indicada a terapia com insulina basal, recomenda-se o uso de combinações fixas de análogos de longa ação de insulina com análogos de GLP-1.

- **RISCO DE HIPOGLICEMIA (IDOSOS)**

Evitar fármacos que aumentam o risco de hipoglicemia (sulfonilureias, metiglinidas e insulina), sendo a metformina considerada como terapia de primeira linha quando não houver contraindicações. Como

segunda linha, estão os inibidores da DPP-IV, sendo seguros e de fácil posologia.⁽⁷⁾

- **CUSTO DAS MEDICAÇÕES (REALIDADE BRASILEIRA)**

Quando a questão limitante for custo do tratamento, a preferência deve ser dada à associação da metformina com as sulfonilureias mais modernas ou pioglitazona.^(4,6)

- **ESTEATO HEPATITE NÃO ALCOÓLICA**

A preferência deve ser para a associação da metformina com a pioglitazona, principalmente na presença de resistência insulínica.⁽⁷⁾

CONCLUSÃO

O plano terapêutico do DM2, na atualidade, requer uma abordagem multidisciplinar e um olhar individualizado para cada paciente observando suas características fenotípicas, assim como a presença de comorbidades associadas. A decisão terapêutica deve ser guiada pelos defeitos fisiopatológicos preponderantes em cada paciente, associada aos benefícios extrapolados do controle glicêmico peculiar de cada fármaco. Dessa forma, para prover a melhor assistência possível a toda a gama de pacientes com DM2 com esse crescente número de opções, deve ser estratificado o RCV e ponderado o risco de hipoglicemia, presença de comorbidades e associação com a obesidade.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, ninth edition, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2019.
2. Khunti K, S. Seidu. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42 :349-351.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:83.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
5. Van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP et al. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 983-991.
6. Bertoluci et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12:45.
7. Seidua S, Cosb X, Bruntonc S et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe Primary Care. *Diabetes* 2021; 15: 31–51.
8. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S221-S222.
9. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapy of Type 2 Diabetes- *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127 (Suppl 1): S73-S92.
10. The Look AHEAD Research Group Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154.
11. The Look AHEAD Research Group Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-921.
12. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 30;dgab585. doi: 10.1210/clinem/dgab585. Epub ahead of print. PMID: 34459898.
13. Miller E, Aguilar RB, Herman ME, Schwartz SS. - Type 2 diabetes: Evolving concepts and treatment *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2019; E 86(7).
14. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018 Dec. 24 (12):1919-29.
15. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA.* 1999; 281(21):2005-12.
16. Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23. 169(6):616-25.
17. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *Oncologist.* 2013 Nov 20.
18. Alfayez OM, Al Yami MS, Alshibani M et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs. *Prim Care Diabetes.* 2019 Jan 31.
19. ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–72.

20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. for the CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimpiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
21. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:535-42.
22. Gangji AS; Cukierman T; Gerstein HC et al. A systematic review and meta analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30:389-394.
23. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 154(10):672-9.
24. Khardori R, Griffing GT. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment & Management: Approach Considerations, Pharmacologic Therapy, Management of Glycemia. Acessado em 20/08/2021 <https://emedicine.medscape.com/article/117853-treatment#d914/>
25. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular out-comes. *Open Heart*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-000327>.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al., Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucosetolerance: The STOP-NIDDM trial, *JAMA* 290 2003; 486-494.
27. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13):1561-1573.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9493):1279-89.
29. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093-1104.
30. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28(8):948-64.
31. Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34(4):916-22.
32. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 123-139.
33. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ et al. Diabetic Agents, From Metformin To SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *J Amer College of Cardiology* 2020; . 75(16).
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4):311-22.
35. Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848.
36. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Apr 28.
37. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2168-76.

38. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2149-58.
39. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10193):121-30.
40. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and safety of the once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1225-31.
41. Ahren B, Galstyan G, Gautier JF et al. Postprandial Glucagon Reductions Correlate to Reductions in Postprandial Glucose and Glycated Hemoglobin with Lixisenatide Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis. *Diabetes Ther*. 2016 Jun 18.
42. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373 (23):2247-57.
43. Tucker ME. FDA Approves CVD Benefit for Once-Weekly Semaglutide. *Medscape Medical News*. 2020 Jan 17.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19):1834-44.
45. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (15):1466-80.
46. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M. PIONEER 6 Investigators et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 doi:10.1056.
47. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-897.
48. Perez-Monteverde A, Seck T, Xu L et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(9):930-8.
49. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al., Effect of sitagliptin on cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
50. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al., Effect of Linagliptin vs Placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial, *JAMA* 2019; 321: 69-79.
51. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1317-1326.
52. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al., Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial, *Lancet* 2015; 385:2067-2076.
53. <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-renal-do-diabetes/> acessado em 23/08/2021.
54. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22):2117-28.
55. Christoph Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-657.
57. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380 (24):2295-306.

58. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380 (4):347-57.
 59. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP. DECLARE-TIMI 58 Investigators et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
 60. DAPA HF – McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
 61. Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2016; 76 (3):363-74.
 - 62- Zinman B, DeVries JH, Bode B, Russell-Jones D, Leiter LA, Moses A, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct. 1 (2):123-31.
 63. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: Temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58-65.
 64. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(7):1181-8.
 65. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. for the SURPASS-2 Investigators* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503-15.
 66. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial *Lancet* 2021; 398: 143-55.
-

Pancreatite autoimune

Autoimmune pancreatitis

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
 Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
 Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
 Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESA (RJ)
 Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
 Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
 Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
 Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves
 Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
 Rio de Janeiro - RJ – CEP 22271-110
 e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

Pancreatite autoimune (PAI) é uma doença fibroinflamatória crônica do pâncreas que pertence ao espectro das doenças relacionadas à IgG4. As primeiras descrições da PAI datam da década de 1990. Sua etiologia ainda é idiopática, porém acredita-se tratar de condição multifatorial, envolvendo gatilhos ambientais e resposta imunológica aberrante em indivíduos geneticamente predispostos. Sua forma clínica mais comum é a icterícia indolor, podendo se apresentar com dor abdominal persistente ou, mais raramente, como um quadro exuberante de pancreatite aguda. O diagnóstico se baseia em alterações morfológicas detectadas pelos métodos de imagem, sorologia, características histológicas, e uma resposta significativa à corticoterapia. Seu principal diagnóstico diferencial, especialmente em relação à forma focal da PAI, é o adenocarcinoma ductal, o que, por vezes, pode ser um desafio, tendo o ultrassom endoscópico desempenhado avanços inequívocos nesta importante diferenciação, ao fornecer maior riqueza de detalhes do tecido pancreático e permitir a realização de biópsias. Em relação à terapêutica, o corticoide sistêmico representa o fármaco protagonista, responsável por marcante melhora clínica, além de prevenir o surgimento de complicações tardias, como a insuficiência exócrina e o diabetes. Lamentavelmente, a despeito da rápida e plena recuperação, a PAI se caracteriza por altas taxas de recidiva a longo prazo. O objetivo desta revisão é fornecer uma visão abrangente da pancreatite autoimune e traduzir os conhecimentos científicos mais recentes para a prática clínica.

Palavras-chave: Pancreatite autoimune; doença relacionada à IgG4; pancreatite crônica; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a chronic fibroinflammatory disease of the pancreas that belongs to the spectrum of immunoglobulin G-subclass4-related diseases (IgG4-RD). The first descriptions of the disease date back to the 1990s. Etiology is still idiopathic, but it is believed to be a multifactorial condition, involving environmental triggers and aberrant immune response in genetically predisposed individuals. Its most common clinical form is painless jaundice, which may present with persistent abdominal pain or, more rarely, as an exuberant picture of acute pancreatitis. Diagnosis is based on morphological changes detected by imaging methods, serology, histological features, and a significant response to corticosteroid therapy. Its main differential diagnosis, especially in relation to the focal form of AIP, is ductal adenocarcinoma, which can sometimes be a challenge, and endoscopic ultrasound has made unequivocal advances in this important differentiation, by providing greater detail of the pancreatic tissue and allow biopsies to be performed. Regarding therapy, systemic corticosteroids represent the main drug, responsible for marked clinical improvement, in addition to preventing the emergence of late complications, such as exocrine insufficiency and diabetes. Regrettably, despite the rapid and full recovery, PAI is characterized by high long-term relapse rates. The goal of this review is to provide a comprehensive look at autoimmune pancreatitis and translate latest scientific knowledge into clinical practice.

Keywords: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related disease; chronic pancreatitis; diagnosis; treatment

INTRODUÇÃO

Embora referida por Sarles e colaboradores⁽¹⁾ em 1961, somente em 1995 a doença pancreática crônica de etiologia indeterminada, cujo componente fibroinflamatório é rico em células linfoplasmocitárias, foi denominada por Yoshida e coautores⁽²⁾ como pancreatite autoimune (PAI), adquirindo finalmente identidade própria e terminologia mundialmente aceita.

Em 2006, Chari, da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Mayo Clinic,⁽³⁾ definiu a pancreatite autoimune como “doença fibroinflamatória sistêmica, que afeta não somente o pâncreas, mas também outros órgãos, ductos biliares, glândulas salivares, retroperitônio e nódulos linfáticos. Os órgãos afetados têm um infiltrado linfoplasmocitário rico em células positivas para IgG4 e este processo inflamatório responde à corticoterapia.”

Estudos posteriores, no entanto, identificaram a existência de dois subtipos de pancreatite autoimune, com fenótipos clínicos e perfis histológicos distintos, que compartilham entre si resposta favorável à corticoterapia. Assim, definiram-se a pancreatite esclerosante linfoplasmocitária (tipo 1) e a pancreatite ducto-central idiopática, ou pancreatite com lesão granulocítica (tipo 2), as quais também diferem quanto à demografia, à sorologia, ao envolvimento de outros órgãos e quanto às taxas de recidiva. Enquanto a pancreatite linfoplasmocitária está associada a elevações nos títulos de autoanticorpos inespecíficos e IgG4, a forma

idiopática não se relaciona com marcadores sorológicos definitivos.

Essa definição atual nos parece mais abrangente e coloca a PAI no contexto de um grupo de condições que podem se manifestar de forma isolada no pâncreas ou sistemicamente.⁽⁴⁾

No momento, discute-se a inclusão de um terceiro tipo de pancreatite autoimune – o tipo 3 – cujas características não permitem sua individualização em uma das categorias já descritas. Parece-nos oportuno comentar esta proposição, no entanto ainda não a adotamos em nossa prática clínica.

Pancreatite autoimune é uma condição infrequente, benigna, mais descrita nos países asiáticos, porém possui prevalência global e sua incidência tem aumentado no Ocidente, possivelmente pelo maior reconhecimento da doença.

A distinção entre a pancreatite autoimune e as demais pancreatopatias, em especial a pancreatite crônica alcoólica, malignidade do pâncreas e das vias biliares, é fundamental, visto que quando a etiologia é autoimune a terapia medicamentosa, se iniciada em tempo hábil, é capaz de reverter as alterações morfológicas e funcionais desencadeadas pela doença. Neste capítulo abordaremos o que há de mais atual sobre a epidemiologia, formas de apresentação, critérios diagnósticos, opções terapêuticas e desfechos clínicos da pancreatite autoimune.

EPIDEMIOLOGIA

A despeito do aumento no número de publicações envolvendo o tema nos últimos anos, trata-se de uma condição incomum, e a exata incidência e prevalência da PAI ainda é desconhecida. Três séries reportaram prevalência da pancreatite autoimune entre 5% e 6% de todos os pacientes com pancreatite crônica.^(5,6)

Dados japoneses apontam para uma prevalência de 4.6/100.000 pessoas e uma incidência de 1.4/100.000 habitantes para a PAI.⁽⁷⁾ Estudo retrospectivo avaliou pacientes submetidos à duodenopancreatectomia entre 1992 e 2005 por lesão na cabeça pancreática, e revelou que aproximadamente 4% desses pacientes possuíam de fato uma massa inflamatória histologicamente compatível com PAI.⁽⁸⁾

Em relação à sua etiopatogenia, ainda não totalmente elucidada, acredita-se que seja de natureza multifatorial, resultado de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A presença de infiltrado linfoplasmocitário em vários tecidos, incluindo o pâncreas, hipergamaglobulinemia sérica e a marcante resposta à corticoterapia dá suporte à etiologia autoimune.

Um potencial papel de exposição a antígenos ocupacionais tem sido proposto, baseado em estudos observacionais que identificaram uma maior prevalência desta condição em trabalhadores expostos a solventes, pigmentos à base de óleo mineral e poeiras industriais e metálicas.⁽⁹⁾

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre PAI se baseia em pequenas séries de casos, no entanto tem sido observada predominância no gênero masculino, numa proporção de 3:1, e uma incidência mais tardia, acima dos 45 anos.⁽¹⁰⁾

SUBTIPOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA PAI

O termo pancreatite autoimune compreende dois subtipos, tipo 1 e tipo 2, os quais representam perfis clínicos e histológicos distintos (Quadro 1), a saber:

- Tipo 1 ou pancreatite relacionada à IgG4 ou pancreatite esclerosante linfoplasmocitária: é considerada a manifestação pancreática de uma doença sistêmica autoimune, a doença relacionada à IgG4, na qual ocorre elevação sérica dos níveis de imunoglobulina G, à custa da subclasse 4, além da infiltração dos tecidos por células plasmáticas IgG4+, levando à inflamação e fibrose dos sítios afetados;
- Tipo 2 ou pancreatite ducto-cêntrica idiopática: manifestação específica do pâncreas, caracterizada pela presença de lesões epiteliais granulocíticas do ducto pancreático, na ausência de células IgG4+ e sem envolvimento sistêmico.

A forma de apresentação clínica mais comum na PAI tipo 1 é a icterícia indolor,⁽¹¹⁾ cujo aparecimento decorre da compressão do ducto biliar comum em sua porção

intrapancreática pelo processo inflamatório periductal. No entanto, gostaríamos de salientar que, em nossa experiência, muitos casos são diagnosticados na investigação de uma pancreatite aguda idiopática, quando, por vezes, não é solicitada na Emergência a pesquisa de IgG4. Outros sintomas inespecíficos frequentemente acompanham o quadro, como astenia, perda ponderal e esteatorreia. Insuficiência pancreática exócrina pode ser encontrada em mais de 85% dos casos,⁽¹²⁾ enquanto a disfunção endócrina, representada pelo diabetes tipo 3c, está presente em mais de 78%, seja antes (33%), sincronicamente (52%) ou após a corticoterapia (14%).⁽¹³⁾ Ademais, os pacientes com PAI tipo 1, tipicamente homens de meia-idade¹⁴,

podem apresentar sintomas referentes ao acometimento de outros órgãos e estruturas, como fígado e via biliar, rins, aorta, mediastino, retroperitônio, mesentério, próstata, testículos, glândulas salivares e lacrimais, tireoide.

À biópsia, os achados próprios desse subtipo incluem a presença de infiltrado linfoplasmocitário ao redor dos ductos interlobulares, flebite obliterante, fibrose estoriforme e abundante infiltração de células IgG4 positivas (> 10 células/campo de grande aumento).

Já na PAI tipo 2, forma menos frequente, que corresponde a 20%-40% de todos os casos de pancreatite autoimune nos Estados Unidos,⁽¹⁶⁾ os indivíduos são habitualmente mais jovens ao diagnóstico,

Quadro 1

Características e diferenças fundamentais entre os subtipos de PAI.⁽¹⁵⁾

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Idade	> 50a	> 30-50a
Gênero (M:F)	3:1	1:1
IgG4 sérica elevada	> 70%	< 10%
Envolvimento extrapancreático	Sim	Não
Associação com DII	Fraca	Forte (até 30%)
Apresentação clínica		
- Icterícia obstrutiva	> 60%	< 30%
- Dor abdominal aguda	< 30%	> 60%
Histopatologia	Fibrose estoriforme, flebite obliterante, cels. IgG4+ (>10/CGA)	Lesão epitelial granulocítica, raras cels. IgG4+ (<10/CGA)
Resposta à corticoterapia	> 90%	> 90%
Recaída	> 60%	<10%

apresentam doença restrita ao pâncreas e não exibem elevação de IgG4 em sua análise laboratorial, porém é comum a ocorrência de fator antinuclear (FAN) positivo. A manifestação clínica mais frequente é a dor abdominal, tipicamente de intensidade leve, localizada em região epigástrica e/ou mesogástrica, que pode vir ou não acompanhada de elevação das enzimas pancreáticas. Concomitância entre PAI tipo 2 e as doenças inflamatórias intestinais (DII), especialmente a retocolite ulcerativa (RCU), pode ser vista em até 30% dos pacientes. Estudo multicêntrico recente corrobora este dado, ao revelar que 2/3 dos pacientes com PAI tipo 2 avaliados apresentavam RCU, frequentemente proctite, enquanto 1/3 possuía doença de Crohn de fenótipo inflamatório.⁽¹⁷⁾

Análise histológica exhibe infiltração neutrofílica do lúmen e do epitélio dos ductos pancreáticos, dando origem à lesão granulocítica epitelial, característica da PAI tipo 2.⁽¹⁸⁾

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Em indivíduos saudáveis, a subclasse 4 corresponde a menos de 5% do valor total de imunoglobulina G e usualmente se encontra abaixo de 140mg/dL. A PAI tipo 1 tem como marco sorológico a elevação dos títulos de IgG total (acima de 1800mg/dL) à custa de sua fração 4, e níveis maiores que o *cut-off* de 140mg/dL apresentam 86% de sensibilidade e 96%

de especificidade para o diagnóstico da doença.^(19,20) Embora a IgG4 elevada possa nos orientar para a etiologia de uma pancreatite, devemos ter o cuidado na análise desta informação, pois um discreto aumento pode ser detectado em até 10% dos casos de adenocarcinoma pancreático e também em outras condições, como pancreatite crônica, dermatite atópica, colangite biliar primária, pênfigo, colangite esclerosante primária, síndrome de Sjogren e asma.⁽²¹⁻²³⁾ Soma-se a isso o fato de que pequenas elevações da IgG4 podem ocorrer sem relação causal com a síndrome da IgG4. Destaca-se também que, nesta condição, pequenas elevações de IgG4 não devem ser consideradas como indicativo isolado de atividade de doença. Todavia, na PAI tipo 2 os níveis de IgG4 são normais. Outros marcadores bioquímicos de autoimunidade podem eventualmente ser detectados nos portadores de PAI, como fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), gamaglobulina, anticorpo antimitocôndria (AMA), anticorpo antimúsculo liso (AML), anticorpo antianidrase carbônica, anticorpo antilactoferrina, embora esses últimos não sejam amplamente disponíveis em nossa prática clínica.⁽²⁴⁾ Elevações de marcadores inflamatórios inespecíficos, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), enzimas pancreáticas, transaminases e bilirrubina total, à custa de fração direta, também costumam acompanhar o quadro.

MÉTODOS DE IMAGEM

O exame do pâncreas através dos métodos radiológicos convencionais não possibilita a distinção entre os subtipos de PAI, e ambos podem manifestar-se sob as diferentes formas: difusa, focal ou multifocal.⁽²⁵⁾ Como método de avaliação inicial no diagnóstico diferencial dos quadros de dor abdominal e icterícia, a ultrassonografia abdominal permite a detecção de aumentos volumétricos do órgão, especialmente quando este é extenso, como na forma difusa. A ultrassonografia apresenta como vantagens o baixo custo e grande disponibilidade, entretanto trata-se de um exame operador dependente e, em alguns pacientes, a adequada observação pancreática pode ser difícil, ou mesmo inviável.

A tomografia de abdome com contraste intravenoso permite o reconhecimento apropriado das alterações da PAI, as quais correspondem ao aumento do pâncreas, que se encontra hipodenso quando comparado ao fígado e ao baço, e à perda das lobulações e rugosidades peculiares, produzindo imagem característica de pâncreas em formato de salsicha (Figura 1). Na fase tardia da captação do contraste, visibiliza-se a imagem típica de uma área hipodensa com hiper captação periférica, localizada em torno do órgão.⁽²⁶⁾ A essa imagem com aspecto característico dá-se o nome de captação em anel, e deve corresponder ao processo fibroinflamatório que acomete os tecidos peripancreáticos. No entanto, apesar de altamente específica, a

captação em anel é encontrada em apenas 30%-40% dos casos.⁽²⁷⁾

À ressonância magnética (RM), o pâncreas mostra-se discretamente hiperintenso em T2 e hipointenso em T1, podendo haver fino halo de hipossinal em T1 e T2. Após contraste, nota-se impregnação deste, discreta, tardia e homogênea, além de estenose ductal. Os ductos pancreáticos são pequenos e de fino calibre, porém podem apresentar estenose difusa ou segmentar resultante da compressão pelo edema parenquimatoso.⁽²⁸⁾ Quando associada à técnica de colangiografia, há um ganho importante na avaliação ductal pancreática e da árvore biliar. Modalidade recente, a elastografia por ressonância magnética auxilia na diferenciação entre lesões focais pancreáticas benignas e malignas através da análise de sua elasticidade. A despeito

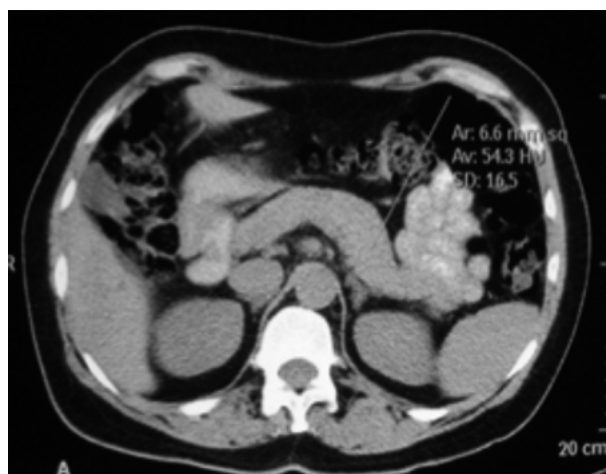


Figura 1

Tomografia computadorizada de abdome evidenciando pâncreas difusamente aumentado, com a clássica aparência "em salsicha". Fonte: arquivo pessoal.

da pancreatite autoimune ser uma condição pró-fibrótica, assim também o é o adenocarcinoma pancreático, no entanto o conteúdo de colágeno médio da PAI é significativamente menor em relação à neoplasia, o que se traduz por menor rigidez do parênquima nos quadros benignos.

Devido à sintomatologia clínica e aspectos radiológicos semelhantes, o diagnóstico diferencial entre PAI e adenocarcinoma pancreático se faz extremamente importante, especialmente nas formas focais, as quais com frequência envolvem a porção cefálica ou processo uncinado e se apresentam com a aparência de massa com realce tardio após a administração do meio de contraste. A diferenciação entre as duas entidades pode ser feita através da observação do ducto principal penetrando no interior da massa,⁽²⁹⁾ a qual favorece o diagnóstico de PAI, enquanto linfadenomegalia com infiltração peripancreática e atrofia do parênquima a montante são achados que comumente acompanham processos tumorais. Além disso, menor impregnação pelo contraste é vista no adenocarcinoma, em comparação ao quadro inflamatório.⁽³⁰⁾

Enquanto a forma difusa da PAI, com a clássica imagem de “pâncreas em salsicha”, pode ser facilmente identificada e nos sugere benignidade, o envolvimento pancreático focal, a despeito de achados imagiológicos sugestivos, pode ser secundário a processo neoplásico ainda diminuto, com inflamação do parênquima a montante. Assim, a confirmação histológica no envolvimento

pancreático é imperativa e, de modo inverso, a aparência pancreática normal ao exame radiológico não é capaz de excluir pancreatite autoimune em definitivo.⁽³¹⁾

Com o advento da ecoendoscopia (EE), além da análise das alterações macroscópicas do parênquima pancreático, que ao método se mostra hipoeoico e de volume aumentado, é possível avaliar estenoses do ducto pancreático principal e obter amostras para diagnóstico histopatológico definitivo.⁽³²⁾ Suas desvantagens são o custo, ainda elevado, o fato de ser operador dependente e sua baixa disponibilidade. A elastografia aplicada à ecoendoscopia se baseia nos mesmos princípios da empregada à ressonância, sendo útil na diferenciação entre lesões pancreáticas malignas e benignas.

Apesar da boa acurácia na detecção das alterações do sistema ductal pancreático, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é uma técnica complexa, que pode acarretar complicações graves, estando reservada para os casos em que intervenções terapêuticas sejam necessárias, como na obstrução ductal.

Pacientes submetidos à tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET Scan) na PAI apresentam acumulação de Ga-68 (gálio) e FDG (fluorine-18) no pâncreas e nas lesões extrapancreáticas, que desaparece rapidamente após tratamento com esteroide, podendo ser usado no diagnóstico da doença, além de ser útil na avaliação da resposta precoce à corticoterapia⁽³³⁾ (Figura 2).

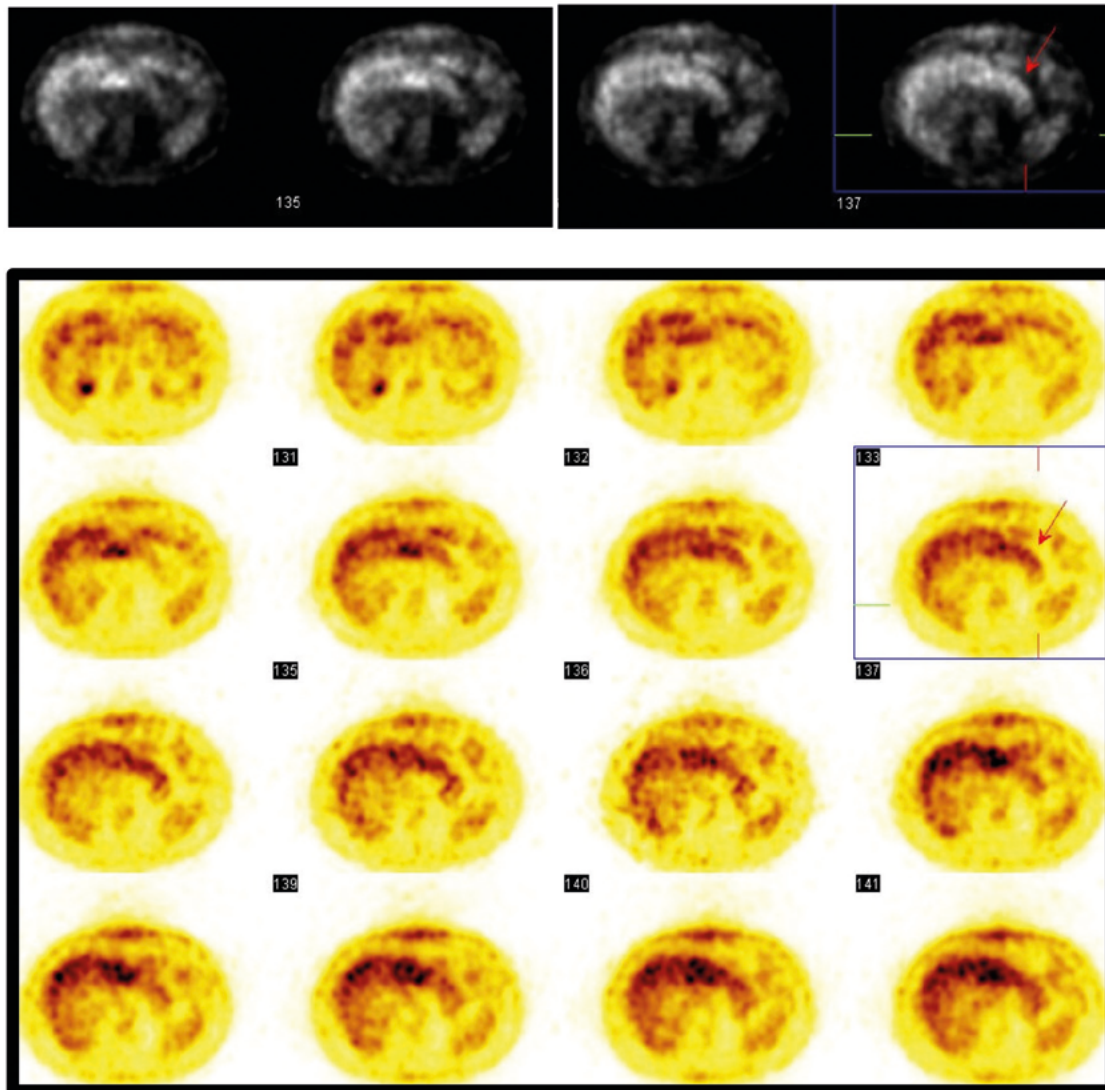


Figura 2

PET-CT evidenciando aumento difuso da captação do ^{18}F -FDG no parênquima pancreático, compatível com processo inflamatório do órgão – pancreatite autoimune.

ACOMETIMENTO EXTRAPANCREÁTICO

Como já mencionado, a pancreatite autoimune tipo 1 é apenas uma das diversas manifestações provocadas pela doença sistêmica relacionada à IgG4, e estima-se que

92% dos pacientes apresentem acometimento simultâneo de mais de um órgão.

O sítio mais comumente envolvido é a árvore biliar, presente em até 90% dos casos.⁽³⁴⁾ Qualquer porção da árvore biliar pode ser afetada, entretanto a fração

intrapancreática do ducto biliar é, no geral, a mais lesada, exibindo espessamento parietal difuso, com ou sem dilatação do ducto biliar proximal. O diagnóstico diferencial da colangite por IgG4 se faz com a colangite esclerosante primária, nos casos de estenoses multifocais, e com o colangiocarcinoma, na ausência de comprometimento pancreático.

O envolvimento renal ocorre em 1/3 dos casos de PAI tipo 1, e o achado típico constitui a presença de múltiplas lesões de baixa densidade no córtex renal,

bilateralmente, secundárias à nefrite tubulointersticial.⁽³⁵⁾

O espectro do acometimento pela síndrome da IgG4 se estende também às glândulas salivares, lacrimais, ao mediastino, retroperitônio e à vesícula biliar (Figura 3). Tais achados diferem das lesões metastáticas do adenocarcinoma de pâncreas em aspecto e localização, cujos sítios mais comuns são fígado, omento, peritônio, linfonodos e pulmões, auxiliando na diferenciação entre as duas condições.⁽³⁶⁾

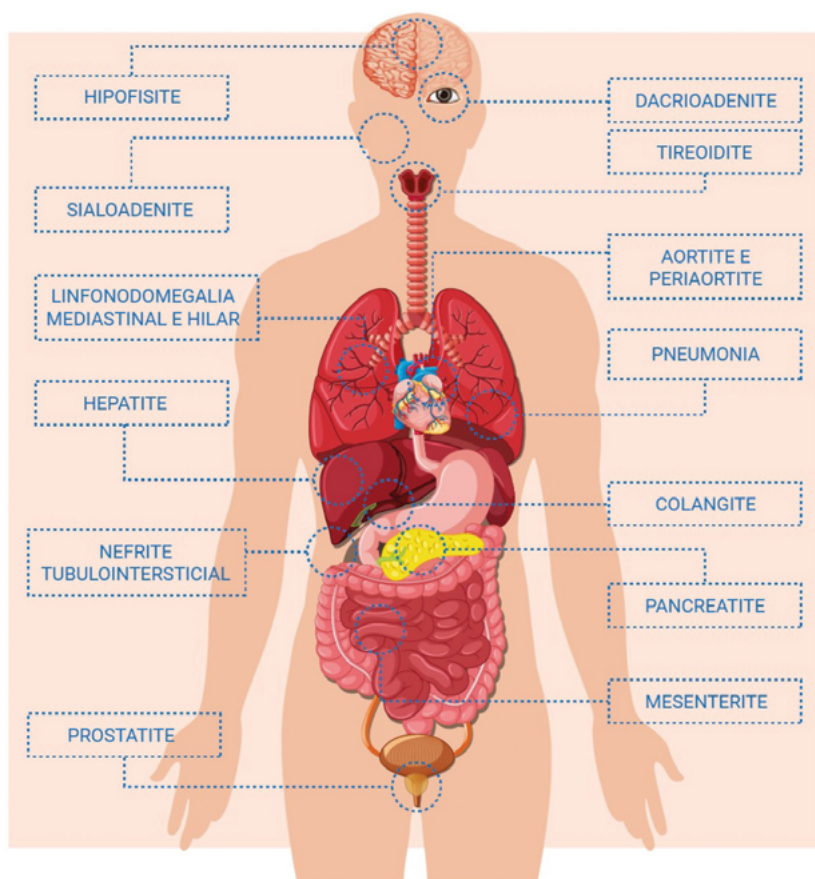


Figura 3

Distribuição do acometimento extrapancreático na PAI tipo 1.

DIAGNÓSTICO

Desde sua descoberta e consolidação como entidade, diversos pesquisadores vêm trabalhando na elaboração de *guidelines*, na tentativa de uniformizar os critérios diagnósticos para a pancreatite autoimune. Os grupos orientais lideraram esse movimento, de modo que hoje dispomos de diretrizes das sociedades japonesa, coreana e asiática, às quais se seguiram o mnemônico americano HISORt e, mais recentemente, o consenso da Associação Internacional de Pancreatologia (AIP). Utilizando-se de variadas combinações baseadas em sintomatologia clínica, achados laboratoriais, alterações morfológicas nos exames de imagem, análise histopatológica, presença de acometimento extrapancreático e resposta à corticoterapia, todos esses trabalhos têm o propósito de facilitar a confirmação da

hipótese de PAI. Os critérios da AIP, assim como o mnemônico HISORt, fundamentam-se em cinco características cardinais de PAI (Quadro 2).

A confirmação diagnóstica através de biópsia é altamente recomendada para exclusão de malignidade e outras condições confundidoras de PAI.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento na PAI consiste na indução e manutenção da remissão. Geralmente, todos os pacientes diagnosticados devem ser medicados, mesmo os assintomáticos. Tal proposição integra as diretrizes para o tratamento da pancreatite autoimune, publicada em 2017 pela Associação Internacional de Pancreatologia, e tem por finalidade conter a inflamação e prevenir a progressão da fibrose, cujas consequências

Quadro 2

Critérios cardinais definidores de PAI – adaptado (Mayo Clinic/AIP).^(37,38)

Histologia: Tipo 1: infiltrado linfoplasmocitário, rico em células IgG4+; presença de fibrose de padrão estoriforme e flebite obliterante
Tipo 2: lesão granulocítica epitelial; ausência de células IgG4+

Iimagem: Típica: aumento glandular “tipo salsicha”, ganho tardio (50%)
Indeterminada: aumento glandular focal, “normal”
Atípica: massa de baixa densidade/Wirsung dilatado

Sorologia: Tipo 1: IgG4 sérica elevada; aumento IgG e FAN positivo
Tipo 2: ausência ou escassez de células IgG4+

Outros órgãos envolvidos: Tipo 1: especialmente estenoses biliares, fibrose retroperitoneal, envolvimento de glândulas salivares (50%-67%)
Tipo 2: doença inflamatória intestinal, especialmente RCU (30%)

Resposta à terapia com esteroides: (≈ 100%)

variam de acordo com o estágio da doença e sítio acometido.⁽³⁹⁾ No pâncreas, em casos avançados, pode haver perda irreversível da função exócrina, na qual há diminuição da secreção das enzimas pancreáticas associadas ao pronunciado colapso das células acinares, levando à má digestão dos substratos dietéticos, má absorção de nutrientes e, por fim, à desnutrição. Disfunção do pâncreas endócrino também pode ocorrer simultaneamente, motivando o diabetes tipo 3c ou pancreatogênico.

Os corticosteroides constituem a terapia padrão na pancreatite autoimune, tendo eficácia comprovada em mais de 90% dos pacientes.⁽⁴⁰⁾ Antes de iniciá-los, no entanto, é fundamental que se obtenha bom controle glicêmico nos pacientes diabéticos, e naqueles que se apresentem com icterícia obstrutiva que se preceda a drenagem biliar, a fim de prevenir episódios de colangite e também para coleta de material, de modo a afastar neoplasia. Outros cuidados a serem tomados antes de indicar a corticoterapia consistem na profilaxia de estrogiloidíase disseminada e na realização de testes sorológicos para hepatite B – pesquisa de HbsAg e anti-HBc total. Pacientes com HbsAg reagente e com anti-HBc reagente isolado devem ser constantemente monitorados com transaminases e HBV-DNA e receber profilaxia para reativação do HBV com entecavir até seis a 12 meses após progressão do desmame.

A dose inicial recomendada de prednisona para indução da remissão é de

0,6-1.0mg/kg/dia, a qual deve ser mantida por duas a quatro semanas, seguida da redução gradual de 5mg a cada uma a duas semanas, até atingir a dose de manutenção de 5-7,5mg/dia.⁽³⁹⁾ O período de manutenção varia. Enquanto nos países da Europa e nos Estados Unidos advoga-se que este seja de 12 semanas a seis meses, países asiáticos defendem um intervalo mais longo, entre seis meses a três anos.⁽⁴¹⁾ Antes de proceder ao desmame do corticoide, avaliação da resposta ao tratamento deve ser feita quanto ao alívio sintomático, dados de imagem, de preferência com o mesmo método empregado ao diagnóstico (TC, CPRM) e análise sérica dos níveis de IgG4, nos casos de PAI tipo 1.

Nos casos em que a corticoterapia é contraindicada ou na ausência de resposta a esta medicação, o rituximab, um agente biológico anti-CD20, pode ser utilizado como agente de primeira linha na indução da remissão.⁽³⁹⁾

SEGUIMENTO

A terapia de manutenção tem como finalidade reduzir a incidência de recaídas, as quais costumam ser mais frequentes na PAI tipo 1 (30%-60%), enquanto no tipo 2 menos de 10% apresentam exacerbações de sua condição.⁽¹⁵⁾ Cada paciente deve ter sua atividade de doença avaliada individualmente e, após a suspensão dos esteroides, acompanhamento em três a quatro semanas deve ser instituído para melhor monitoração.

Algumas características sugerem doença mais severa e, portanto, alto risco de recorrência, como: acometimento pancreático difuso, lenta resposta ao corticoide, altos níveis de IgG4 sérica após a terapia de indução, mais de um acometimento extrapancreático e a presença de colangite relacionada à IgG4 de acometimento proximal (intra-hepático). Assim, é prudente que tais pacientes tenham sua dose de corticosteroide reduzida mais gradualmente ou sejam considerados candidatos à terapia de manutenção contínua.

Naqueles que manifestam exacerbação da doença, nova administração de esteroides costuma ser eficaz, bem tolerada e de baixo custo. Quando a recorrência se dá após dois esquemas completos de corticosteroides, optamos pela introdução de agentes imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), a exemplo do que se adota na hepatite autoimune. Tais fármacos, entretanto, não são apropriados como terapia de indução, pois atingem concentração terapêutica adequada somente após dois a

três meses do início do uso. A azatioprina é uma alternativa efetiva e barata, e sua dose inicial deve ser entre 25 a 50mg/dia, com aumentos de 25mg a cada sete dias, até atingir o alvo, entre 2-2,5mg/kg/dia. Seu uso requer vigilância, com dosagens frequentes de transaminases, enzimas pancreáticas e hemograma, e deve ser limitado em indivíduos idosos, pelo risco aumentado de câncer relacionado à idade. Rituximab deve ser considerado como opção terapêutica nos pacientes que apresentam recaídas durante o uso de prednisona ou azatioprina. O prognóstico da PAI adequadamente tratada parece ser bom em curto prazo,⁽⁴²⁾ mas o monitoramento destes doentes durante longos períodos se faz necessário, haja vista serem muitos os fatores ainda desconhecidos, como o risco de malignidade associada a essa condição.

Reposição de enzimas pancreáticas e uso de fármacos antidiabéticos eventualmente são necessários naqueles com doença avançada e podem adicionar incrementos na qualidade de vida de modo significativo.

REFERÊNCIAS

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6:688–98.
2. Yoshida K, Toki F. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 40: 1561-8, 1995.
3. Chari ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *J. Pancreas*, 8(1): 1-3, 2007.
4. Chari ST & HART PA. Autoimmune pancreatitis. *Am.Soc. Gastroint. Endosc.*, 3(4): 1-15, 2013.
5. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M (2007). Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of gastroenterology* 42 Suppl 18:6-8.
6. Etemad B & Whitcomb, DC. Chronic pancreatitis:Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 120: 686-707, 2001.

7. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T (2015). Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 44 (4):535-539.
8. de Castro SM, de Nes LC, Nio CY, Velseboer DC, ten Kate FJ, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ (2010). Incidence and characteristics of chronic and lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis in patients scheduled to undergo a pancreatoduodenectomy. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 12 (1):15-21.
9. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014; 60: 1453-54.
10. Rasch S, Phillip V, Schmid RM, Algül H. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A retrospective analysis of 53 patients. *Pancreatology*. 2016 Jan-Feb;16(1):73-7.
11. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-14.
12. Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T (2011). Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of digestive diseases* 12 (3):210-216.
13. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M (2006). Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 32 (3):244-248.
14. Madhani K, Farrell JJ. Management of Autoimmune Pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 28 (2018) 493-519.
15. Nagpal SJS et al. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018 Sep;113(9):1301.
16. Blaho M, Díte P, Kunovsky L, Kianicka B. Autoimmune pancreatitis – an ongoing challenge. *Advances in Medical Sciences* 65 (2020) 403-408.
17. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1):59-67.
18. De Pretis N, de Marchi G, Frulloni L. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):362-366.
19. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732-8.
20. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352-8.
21. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
22. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22:1-14.
23. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061-3067.
24. Khandelwal A, Saboo SS (2013) Re: Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clinical radiology* 68 (9):e518.
25. Majumder S, Takahashi N, Chari ST (2017) Autoimmune Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences* 62 (7):1762-1769.
26. Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Eehalt R, Werner J, Buchler MW, Kauczor HU, Grenacher L (2011) Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al] 11 (2):240-251.
27. Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM, Fidler JL, Kawashima A, Mandrekar JN, Chari ST (2009) Autoimmune pancreatitis: differentiation from pancreatic carcinoma and normal pancreas on the basis of enhancement characteristics at dual-phase CT. *AJR American journal of roentgenology* 193 (2):479-484.

28. Kwon JH, Kim JH, Kim SY, Byun JH, Kim HJ, Lee MG, Lee SS. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. *Eur Radiol.* 2019 Nov;29(11):5763-5771. doi: 10.1007/s00330-019-06200-0. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028441
29. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, Lee WJ, Choi D (2015) Pancreatic duct “icicle sign” on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. *Eur Radiol* 25 (6):1551-1560.
30. Vendrami CL, Shin JS, Hammond NA, Kothari K, Mittal PK, Miller FH. Differentiation of focal autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2020 May;45(5):1371-1386.
31. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, Soehendra N (2002). Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 97 (11):2768-2775.
32. Savides TJ, Donohue M, Hunt G, Al-Haddad M, Aslanian H, Ben-Menachem T, et al. (2007). EUS-guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. *Gastrointestinal endoscopy* 66 (2):277-282.
33. Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, Lee KT (2009). Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 193 (2):343-348.
34. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y (2010) Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 76 (2):228-238.
35. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R (2011). Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. *Radiology* 260 (2):428-436.
36. Miller FH, Rini NJ, Keppke AL (2006). MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 187 (4):W365-374.
37. Chari ST, Smyrk TC. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroent. Hepatol.*, 4: 1010-6, 2006.
38. Shimosegawa T et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011 Apr;40(3):352-8.
39. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* Jan-Feb 2017;17(1):1-6.
40. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018;8:10262.
41. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1061-72.
42. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:146-152.

Cirrose hepática – abordagem diagnóstica e terapêutica

Liver cirrhosis – diagnostic and therapeutic approach

Carlos Eduardo Brandão Mello

Professor Titular Departamento de Clínica Médica
Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro (EMCRJ) –
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Médica - Faculdade
de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ)
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Correspondência

Carlos Eduardo Brandão Mello
Avenida Maracanã 650/102 - Tijuca
Rio de Janeiro, RJ CEP 20511-011
Email: cedubrandao@gmail.com

RESUMO

As hepatopatias crônicas são importantes causas de morbimortalidade em todo o mundo. Admite-se que existam mais de 70 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) e mais de 350 milhões de infectados pelo vírus da hepatite B (HBV), distribuídos pelos cinco continentes. Essas duas enfermidades podem se cronificar e complicar, ocasionando o surgimento de cirroses e de carcinoma hepatocelular.

O consumo e uso abusivo de álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica continuam sendo outras importantes causas de cirrose hepática, rivalizando-se com as hepatites virais, como as maiores etiologias da cirrose hepática. Nesse artigo abordaremos os principais fatores etiológicos, manifestações clínicas e abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras-chave: cirrose hepática; hipertensão portal; hepatites virais; hepatopatia crônica

ABSTRACT

Chronic liver diseases are major causes of morbidity and mortality all over the world. The main causes of chronic liver diseases are Hepatitis C (HCV) and B (HBV) virus infection, as well as non alcoholic and alcoholic liver disease. More than 70 and 350 millions respectively are infected by HCV and HBV worldwide.

In this chapter we review the major clinical, etiological and diagnostic aspects of liver cirrhosis and evaluate the principal diagnostic and therapeutic tools.

Keywords: cirrhosis; portal hypertension; viral hepatitis; chronic liver disease

INTRODUÇÃO

As hepatopatias crônicas são importantes causas de morbimortalidade em todo o mundo. Admite-se que existam mais de 70 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) e mais de 350 milhões de infectados pelo vírus da hepatite B (HBV), distribuídos pelos cinco continentes. Essas duas enfermidades podem se cronificar e complicar, ocasionando o surgimento de cirroses e de carcinoma hepatocelular.⁽¹⁻⁴⁾

O consumo e uso abusivo de álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica continuam sendo outras importantes causas de cirrose hepática, rivalizando-se com as hepatites virais, como as maiores etiologias da cirrose hepática.⁽¹⁻⁴⁾

No Brasil estima-se que cerca de 0,7% a 1% da população esteja infectada pelo HCV e 0,5%

pelo HBV. A hepatite crônica pelo HCV é uma das principais causas de cirrose e de indicação para o transplante hepático no mundo industrializado.⁽¹⁻⁴⁾

Além das cirroses de etiologias viral e alcoólica, extremamente prevalentes em todo o mundo, destacamos, também, as hepatites crônicas e cirroses de natureza autoimune, medicamentosas, principalmente pelo uso de alfa-metildopa, isoniazida, propiltiouracil, as metabólicas, aquelas por sobrecarga de ferro (hemocromatose) e cobre (doença de Wilson), dentre outras. Lembramos que as cirroses encontram-se, nos dias de hoje, dentre as dez principais causas de morte na população mundial, juntamente com as doenças cerebrovasculares, coronarianas, neoplasias, traumas e doenças renais.⁽¹⁻⁵⁾

AVALIAÇÃO CLÍNICA⁽¹⁻⁵⁾

Na avaliação dos pacientes com cirrose hepática e de sua gravidade faz-se necessária a utilização de propedêutica diagnóstica, calçada principalmente em bases clínicas, laboratoriais (bioquímica e virológica), de métodos de imagem e anatomopatológicos.

Todos esses procedimentos objetivam identificar precocemente a doença e a prevenção do desenvolvimento das formas avançadas e descompensadas da doença e de suas complicações, como as hemorragias digestivas e a falência hepática, com alta morbimortalidade, longo período de internação e a inclusão dos pacientes na lista de transplante.

O espectro de apresentação clínica dos pacientes com cirrose hepática pode compreender desde formas assintomáticas, nas quais os pacientes são identificados incidentalmente ao se submeterem a exames médicos periódicos e de rotina laboratorial, até formas de apresentação exuberante, florida, nas quais os pacientes exibem manifestações de insuficiência hepatocelular, com icterícia, diáteses hemorrágicas, ascite e hipertensão portal⁽⁶⁻⁸⁾ (Figura 1).

Nos estágios iniciais da cirrose os pacientes podem ser assintomáticos ou, quando muito, exibir sintomas de fadiga e sintomas gastrointestinais. As aminotransferases podem ser modestamente elevadas, enquanto as provas de síntese e funcionais hepáticas podem ser inteiramente normais.

Deste modo, é de fundamental importância a coleta e a realização de anamnese dirigida para o sistema digestório, explorando a presença de sintomas constitucionais como astenia (fadiga crônica), náusea, vômitos, anorexia, febre, além dos sintomas específicos como icterícia, colúria, acolia fecal e hemorragia digestiva alta, sob a forma de hematêmese e melena. Desnutrição, sarcopenia, emagrecimento e dor abdominal, secundária ao desenvolvimento de hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e suas complicações, como peritonite bacteriana primária e suas variantes, são manifestações tardias e que devem ser investigadas.

Faz-se necessária, também, a realização de exame físico geral e segmentar,

objetivando verificar a presença de palidez cutâneo-mucosa, secundária a episódios de hemorragia digestiva alta e baixa, de icterícia, sinal maior da falência hepática, de edema generalizado ou localizado na cavidade abdominal, nos casos de síndrome edemigênica. A identificação de equimoses, hematomas e de sangramento

anormal nos levam a pensar em alterações da coagulação e de redução da contagem de plaquetas, esta última secundária à síndrome de hiperesplenismo.

Manifestações extra-hepáticas, mais comumente encontradas nas hepatites crônicas pelo HBV e HCV, são bem caracterizadas, incluindo a crioglobulinemia mista

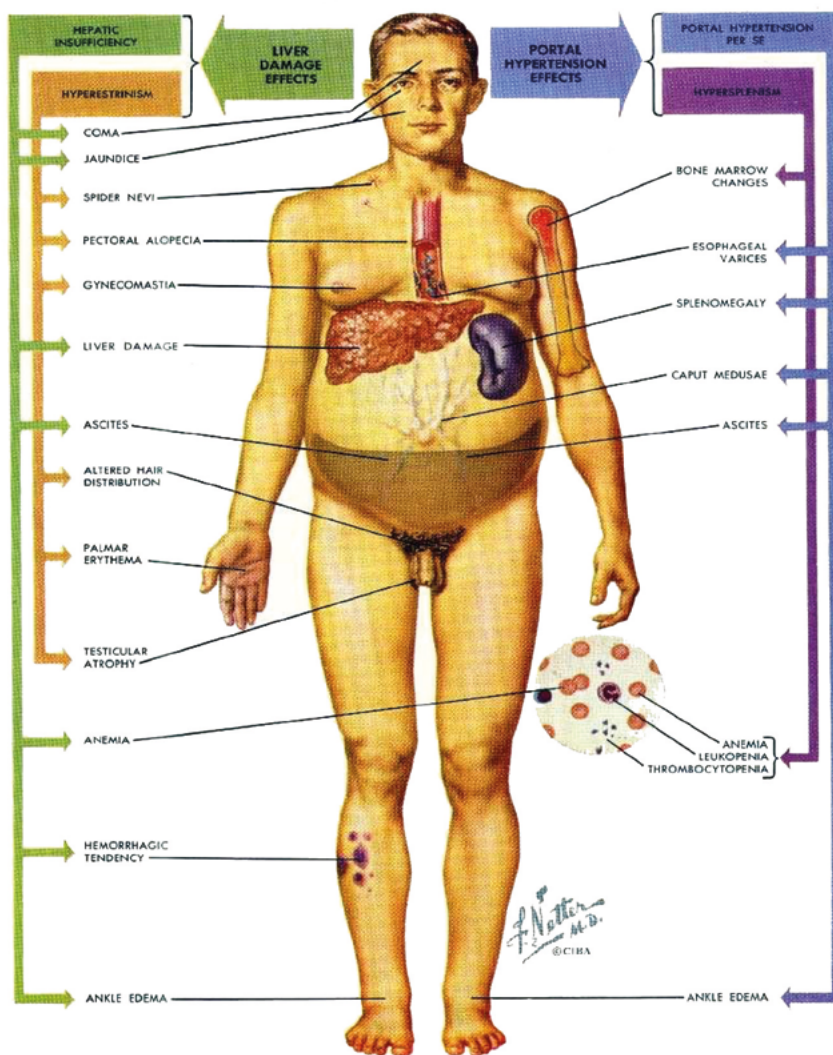


Figura 1

Manifestações clínicas da síndrome de insuficiência hepática e hipertensão portal (*apud* Netter F: The Netter Collection of Medical Illustrations - Digestive System: 3, 1964).

essencial, as glomerulonefrites, vasculites, poliarterites nodosas, alterações hematológicas, cutâneas e tireoidianas, na maioria das vezes desencadeadas por antígenos virais e complexos imunes circulantes.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Na avaliação laboratorial do paciente com cirrose hepática pode-se empregar conjunto abrangente de testes bioquímicos que refletem a lesão hepatocelular, como as aminotransferases (alanina aminotransferase – ALT e aspartato aminotransferase – AST), e canalicular, como a fosfatase alcalina e a gama-glutamiltranspeptidase, importantes na investigação de doenças crônicas colestáticas do fígado, como a colangite biliar primária (CBP), hepatite autoimune, síndromes de superposição e aquelas induzidas por medicamentos.⁽¹⁻⁵⁾

Além desses testes existem aqueles que avaliam a capacidade funcional hepática de captar, conjugar e excretar a bilirrubina e de sintetizar a albumina e os fatores da coagulação dependente da vitamina K.

O critério diagnóstico habitual para a definição de hepatopatia crônica é temporal, caracterizado pela persistência de anormalidades funcionais hepáticas por intervalo de tempo superior a seis meses.

A avaliação hematológica, incluindo a contagem de plaquetas, é de fundamental importância na investigação das cirroses, principalmente quando complicadas por hipertensão portal e hiperesplenismo.⁽⁶⁻⁸⁾

Outros exames que se fazem necessários dizem respeito à investigação etiológica, como a pesquisa de marcadores virais para as hepatites B (HBsAg, anti-HBc, HBeAg e anti-HBe) e C (anti-HCV).⁽¹⁻⁴⁾

Na avaliação laboratorial da infecção pelo HCV existem dois tipos de testes para o diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HCV: os testes sorológicos de detecção de anticorpos anti-HCV e os testes virológicos que detectam, quantificam e caracterizam os componentes virais, como o RT-PCR (reação em cadeia da polimerase) para o HCV-RNA qualitativo e quantitativo e os genótipos do HCV.⁽¹⁻⁴⁾

Os testes sorológicos de anticorpos específicos contra o HCV (anti-HCV) podem ser detectados cerca de 7 a 8 semanas após a infecção pelo HCV pelos testes atuais de 2ª e 3ª geração, persistem por toda a vida nos pacientes cronicamente infectados e podem se tornar indetectáveis quando de imunodepressão profunda ou durante hemodiálise.⁽¹⁻⁴⁾

A detecção do HCV-RNA por RT-PCR no sangue periférico é o marcador mais confiável de replicação viral. Na infecção aguda o HCV-RNA torna-se detectável uma a duas semanas após a infecção, porém nas formas crônicas os níveis são estáveis, embora possam flutuar por dias ou semanas. Os títulos de HCV-RNA não se correlacionam com a gravidade das lesões hepáticas, embora títulos baixos ou indetectáveis possam ser encontrados nas formas de doença hepática crônica avançada.⁽¹⁻⁴⁾

Existem seis genótipos principais do HCV (de 1 a 6), que são subdivididos em subtipos identificados por letras (1a, 1b, 2a, 2b). Os tipos, subtipos e isolados do HCV são identificados pela média de divergência de suas sequências genômicas, sendo respectivamente de 30%, 20% e 10%.⁽¹⁻⁴⁾

Na avaliação da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), de igual modo, podemos lançar mão de testes sorológicos e virológicos. Dentre os marcadores sorológicos destaca-se a pesquisa dos antígenos de superfície do HBV (HBsAg) e do HBeAg, marcador de replicação viral, infectividade e patogenicidade. Na fase de imunotolerância da infecção pelo HBV observa-se intensa replicação viral, caracterizada por altos títulos de antígenos virais (HBsAg e HBeAg), altos títulos de HBV-DNA, porém transaminases normais. Na fase imunotativa (imunoclearance) da hepatite crônica B, os títulos de HBV-DNA e de HBeAg diminuem, as transaminases se elevam e os sintomas clínicos podem surgir.⁽¹⁻⁴⁾

A soroconversão de HBeAg para anti-HBe é acompanhada de diminuição nos títulos de HBV-DNA (habitualmente < 10⁴ cópias por mL) e remissão clínica. Não obstante, certas variantes do HBV podem carregar mutações na região pré-core do genoma do HBV, que impedem a produção do HBeAg. Os outros dois marcadores sorológicos são o anti-HBc e o anti-HBs, marcadores de contato prévio e de cura ou resolução do processo, respectivamente.⁽¹⁻⁴⁾

Os testes virológicos baseiam-se na identificação do HBV-DNA (quantitativo). Uma vez que a infecção pelo HBV pode permanecer silenciosa é importante a utilização de métodos confiáveis e acurados que determinem a presença de replicação viral, principalmente na monitoração terapêutica e na identificação de resistência e mutações virais. O melhor método é a determinação quantitativa do HBV-DNA pelas técnicas de RT-PCR ou *branched DNA*.⁽¹⁻⁴⁾

Na avaliação das formas de cirrose autoimune devemos valorizar os achados de maior prevalência do sexo feminino (proporção de 4:1); hipergamaglobulinemia; autoanticorpos circulantes (antinuclear, antimúsculo liso; anti-LKM-1 em títulos > 1:80); doenças autoimunes associadas; boa resposta à terapia imunossupressora; presença de HLA-DR3 e HLA-DR4 e ausência de marcadores virais e de ingestão alcoólica. Estas características foram agrupadas em um sistema de escore elaborado pelo Comitê Internacional de Estudos das Hepatites Autoimunes.⁽¹⁻⁵⁾

De acordo com os autoanticorpos identificados, as hepatites autoimunes podem ser classificadas em: tipo 1, pela presença de anticorpos do tipo FAN e antimúsculo liso; tipo 2, quando da presença de anti-LKM-1 (anticorpo contra antígeno microsomal de fígado e rim) e tipo 3, com o achado de anticorpos anti-SLA (*soluble liver antigen*) e anti-LP (anticorpo contra antígenos de fígado e pâncreas).⁽¹⁻⁵⁾

Nas cirroses e hepatites crônicas medicamentosas é de fundamental importância a

anamnese cuidadosa e o interrogatório clínico concernente ao tempo de uso e o emprego de fármacos e drogas ilícitas injetáveis ou inalatórias. Tipicamente, o quadro clínico é variável, refletindo o amplo espectro de apresentação das doenças hepatobiliares. Na maioria das vezes as hepatites induzidas por fármacos apresentam-se sob a forma de hepatite aguda ou crônica ou sob a forma de síndrome colestática, com icterícia e prurido. Com a interrupção dos fármacos, a remissão clínica é o desfecho habitual.

Destaca-se neste grupo as hepatites induzidas por isoniazida, anti-inflamatórios não esteroidais, estrógenos, sulfas, hidralazina, metotrexato e alfa-metildopa e antibióticos à base de clavulanato, dentre outros fármacos.

Nas cirroses de origem metabólica é de fundamental importância o diagnóstico da sobrecarga férrica, com a determinação do ferro, da ferritina e a saturação da transferrina nos casos de hemocromatose, bem como a pesquisa das mutações do gene *HFE* (C282Y e H63D). Na sobrecarga de cobre (doença de Wilson) é importante a determinação da ceruloplasmina e do cobre sérico e urinário, juntamente com a pesquisa do anel de Kayser-Fleischer por biomicroscopia e lâmpada de fenda.

Recentemente, têm-se avolumado na prática clínica os casos de cirrose criptogênica, de natureza metabólica, principalmente relacionada a doença gordurosa não alcoólica do fígado, secundária à doença metabólica (MAFLD ou NAFLD).⁽¹⁻⁵⁾

AValiação POR IMAGEM E ENDOSCÓPICA

Os métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética do abdome, se prestam para o diagnóstico e prognóstico das doenças crônicas do fígado, principalmente nas suas formas avançadas e progressivas para cirrose. Todos conseguem, com maior ou menor sensibilidade, caracterizar o tamanho, o contorno e a superfície do fígado, descrevendo a presença ou não de lesões focais suspeitas, como o carcinoma hepatocelular, além de se prestarem ao estudo da síndrome da hipertensão portal, através da caracterização de esplenomegalia, circulação colateral e ascite.⁽⁶⁻⁸⁾

Mais recentemente, nos principais centros europeus, foi incorporada a avaliação indireta do grau de fibrose por métodos laboratoriais (APRI, Fibrotest, dentre outros) e de elastografia hepática (Fibroscan) acoplada ao ultrassom (ARFI, Shear Wave).⁽⁶⁻¹⁰⁾

De igual modo, a avaliação endoscópica serve para a confirmação diagnóstica da síndrome de hipertensão portal, através da identificação de varizes esôfago-gástricas, gastropatia congestiva, como para a avaliação prognóstica de sangramento varicoso e não varicoso.

Também, com o intuito de avaliar o grau de hipertensão portal e de prever a progressão da doença hepática crônica tem-se utilizado em centros de excelência a determinação do gradiente de pressão da

veia hepática, através da medida da pressão da veia hepática livre e ocluída (GPVH).

Nos cirróticos, o GPVH > 12 mmHg reflete a presença de hipertensão portal; níveis superiores a esse podem refletir a progressão da cirrose de sua forma compensada para as descompensadas. O GPVH é considerado o padrão-ouro na caracterização da hipertensão portal e o mais empregado, principalmente nos centros europeus e pela escola espanhola de Barcelona. Valores acima > 5 mmHg caracterizam hipertensão portal sinusoidal; valores > 10 mmHg definem o conceito de hipertensão portal clinicamente significativa (CSPH). A medida do gradiente de pressão da veia hepática pode também ser usada no controle terapêutico da CSHP, em que a redução de 10% do gradiente de pressão ou pressão < 12 mmHg após a introdução dos betabloqueadores é considerada como determinante de sucesso na profilaxia primária e menor risco de sangramento digestivo.⁽⁶⁻¹²⁾

Além de se prestar para a avaliação diagnóstica, a endoscopia digestiva é excelente ferramenta no manejo da hemorragia digestiva varicosa, com o emprego da ligadura elástica e da escleroterapia das varizes de esôfago.

A hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa é a segunda causa mais frequente de HDA e é dependente da presença de hipertensão portal (HP). Do ponto de vista conceitual, a hipertensão portal pode ser classificada em pré-hepática, hepática e pós-hepática, sendo que na forma hepática

ainda se subdivide em pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal. Exemplificando, a HP pode ser pré-hepática (trombose da veia porta); intra-hepática (cirrose hepática) e pós-hepática (síndrome de Budd-Chiari, pericardite constrictiva) e a forma hepática ser subdividida em pré-sinusoidal (esquistossomose hepatoesplênica, fibrose hepática); sinusoidal (cirrose hepática); pós-sinusoidal (cirrose hepática e doença veno-oclusiva).⁽⁶⁻¹²⁾

A manifestação clínica cardinal da síndrome de hipertensão portal é o desenvolvimento de circulação colateral clinicamente manifesta pela presença de varizes de esôfago e gástricas. Muitas vezes as manifestações clínicas da síndrome de hipertensão portal se misturam com aquelas da insuficiência hepática, uma vez que a cirrose hepática é a principal causa do desenvolvimento da hipertensão portal na prática clínica.

O surgimento de circulação colateral e de varizes na síndrome da hipertensão portal habitualmente ocorre quando o GPVH estiver > 10 a 12 mmHg e se encontra presente em 40% dos cirróticos compensados *versus* 60% naqueles com cirrose descompensada. O risco de sangramento é estimado em 25% ao final de dois anos e esse risco aumenta consideravelmente quando o GPVH estiver > 12 mmHg. Esse sangramento pode cessar espontaneamente em 40% dos casos por hipovolemia e vasoconstrição esplâncnica e, também, depende em muito do calibre das varizes e da reserva funcional hepática.

Outras medidas indiretas e que têm se popularizado nos últimos anos são o emprego da elastografia hepática transitória (fibroscan) e de marcadores bioquímicos indiretos de fibrose, como o APRI, Fibrotest, FIB-4, que na verdade são marcadores indiretos de fibrose hepática, na identificação precoce de pacientes com doença hepática crônica avançada compensada (cACLD) com risco de desenvolver hipertensão portal clinicamente significativa.⁽⁶⁻¹⁵⁾

Valores de elastografia hepática abaixo de 10 KPa descartam a possibilidade de cACLD; valores entre 10 e 15 KPa sugerem cACLD e valores acima de 15 KPa são altamente sugestivos de doença hepática crônica compensada. Valores acima de 20 a 25 KPa em duas aferições realizadas em dias diferentes e em jejum têm sensibilidade e especificidade de 76% e 78%, respectivamente, em prever a presença de varizes de esôfago, principalmente nas hepatopatias crônicas de etiologia viral (Baveno VI, Franchis, 2015).⁽⁶⁻¹⁵⁾

De igual modo, a avaliação endoscópica serve para a confirmação diagnóstica da síndrome de hipertensão portal, através da identificação de varizes esôfago-gástricas, gastropatia congestiva, como para a avaliação prognóstica de sangramento varicoso e não varicoso. Nos pacientes com doença hepática crônica compensada sem varizes esôfago-gástricas na avaliação inicial o controle endoscópico pode ser realizado a cada dois anos. Naqueles com varizes de fino ou de pequeno calibre e doença hepática

compensada o risco de sangramento admite-se que seja de 7% em dois anos e o controle endoscópico deve ser anual (Figura 2).⁽⁶⁻¹⁵⁾

Naqueles pacientes com doença descompensada e varizes de médio a grosso calibre a recomendação é de controle serialdo semestral, uma vez que o risco de res-sangramento é de 30%. Além de se prestar para a avaliação diagnóstica, a endoscopia digestiva é excelente método terapêutico no manejo da hemorragia digestiva varicosa, com o emprego da ligadura elástica e da escleroterapia das varizes de esôfago. No estudo de D'Amico et al. (2003) o sangramento digestivo ativo visto à endoscopia digestiva foi considerado como preditor de ressangramento precoce, porém não de mortalidade, que era muito mais relacionada à presença de falência hepática caracterizada por albumina baixa, presença de encefalopatia, bilirrubina elevada e presença de carcinoma hepatocelular. A mortalidade imediata relacionada ao episódio de sangramento varicoso é estimada em 5% a 8%; de 30% a 50% após 6 semanas, e de 50% a 60% após ressangramento (Figura 3).⁽⁶⁻¹⁵⁾

A profilaxia primária do sangramento digestivo consiste em prevenir o primeiro sangramento. Naqueles sem varizes ou com varizes incipientes ou de fino calibre e sem sinais preditivos de sangramento (*red signs*) a orientação é de observar e monitorar o paciente ou até mesmo de iniciar betabloqueadores. Naqueles com varizes de médio e grosso calibre a recomendação é o emprego de betabloqueadores não seletivos

(propranolol, nadolol), que reduzam em 25% a frequência cardíaca ou que mantenham-na em 55-60 bpm, ou ainda o emprego de carvedilol. O carvedilol parece ser mais eficiente do que os betabloqueadores não seletivos, mas estudos *head-to-head* precisam ser realizados.⁽⁶⁻¹⁵⁾

O emprego de betabloqueadores não seletivos deve ser feito com cautela e até com doses reduzidas em pacientes com hipotensão (< 90 mmHg), hiponatremia (< 130 mEq/L) e insuficiência renal na presença de ascite refratária. Outra conduta preventiva pode ser a realização de ligadura profilática de varizes esofágicas, principalmente naqueles pacientes com reserva funcional hepática pior ou varizes com sinais preditivos de sangramento, com a presença de sinais vermelhos (*red signs*) e telangiectasias. O emprego e a injeção do cianoacrilato parece ser mais efetivo que os betabloqueadores na prevenção primária do sangramento digestivo de pacientes com varizes gastroesofágicas tipo 2 ou varizes gástricas isoladas tipo 1 (Baveno VI, Franchis R, 2015).⁽⁶⁻¹⁵⁾

Na avaliação da gravidade e prognóstico da hemorragia digestiva alta leva-se muito em consideração o grau de reserva funcional hepática. A classificação mais frequentemente empregada ainda é a de Child-Pugh-Turcotte, na qual cada variável (ascite, encefalopatia, tempo de protrombina, bilirrubina e albumina) é graduada em escores de 1 a 3 pontos, sendo que a soma final permite diferenciar os pacientes em graus de gravidade de A a C.

O grau de classificação de Child apresenta boa correlação com a sobrevida do paciente, de maneira que paciente com Child A apresenta 44% de chance de sobrevida ao final de cinco anos, ao passo que o Child C apenas 21%. Outra classificação muito empregada nos serviços de transplante é o escore MELD, idealizada com o objetivo de otimizar a fila de pacientes listados para transplante hepático. Nessa classificação acrescentou-se às variáveis determinação do tempo de protrombina (INR) e bilirrubina, a dosagem da creatinina.⁽⁶⁻¹⁵⁾

Mais recentemente, acrescentou-se ao escore MELD a determinação do sódio (Na) sérico, importante preditor de falência renal associada à cirrose hepática na síndrome hepatorenal.

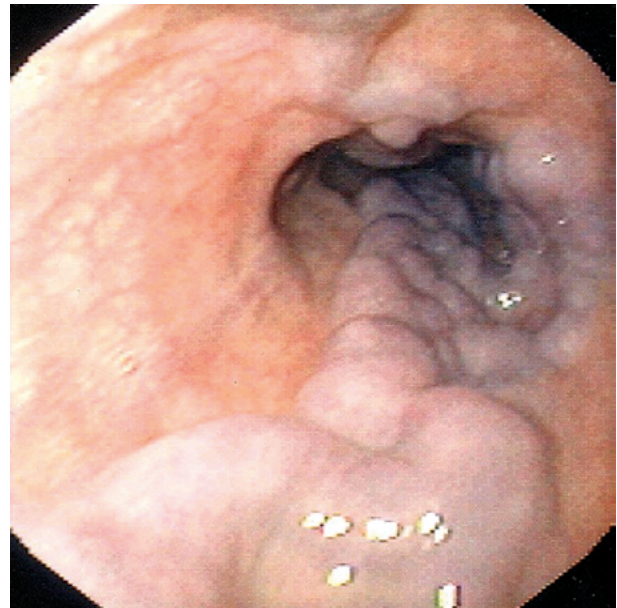


Figura 2
Varizes esofágicas: Visão endoscópica

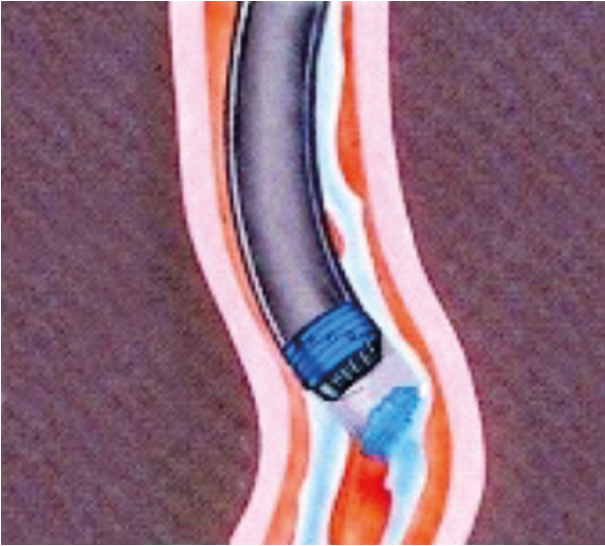


Figura 3

Varizes esofágicas: Procedimento de ligadura elástica

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

A avaliação histológica do paciente com doença hepática crônica é fundamental para o diagnóstico acurado da condição e de sua etiologia, determinando-se através de sua leitura e interpretação o grau de atividade necroinflamatória e o estágio de fibrose. Várias classificações recentes foram incorporadas ao conhecimento médico, como as descritas por Ishak e colaboradores e pela escola francesa de Bedossa e colaboradores (Metavir).

Num passado remoto, as hepatites crônicas eram divididas em persistente e ativa, na dependência da integridade da lâmina limitante entre o espaço portal e o parênquima hepático, e a cirrose hepática pela

identificação do binômio fibrose mais nódulo de regeneração.⁽¹⁻⁴⁾

A análise em conjunto das informações clínicas, bioquímicas e histológicas obtidas permite, em última análise, a determinação da gravidade da cirrose, seu prognóstico e planejamento terapêutico. Na quase maioria dos casos, o diagnóstico de cirrose hepática prescinde da realização da biópsia hepática, principalmente nos quadros avançados, em que a presença de ascite, icterícia, sinais periféricos de insuficiência hepatocelular, como eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia e de hipertensão portal, como esplenomegalia, varizes de esôfago e circulação colateral, denunciam a presença da doença.

Em situações muito particulares, a biópsia hepática pode ser útil quando da melhor caracterização etiológica, como nos casos de doenças autoimunes e metabólicas, como a hemocromatose, doença de Wilson e NASH.⁽¹⁻⁵⁾

Em resumo, a cirrose hepática continua sendo um imenso desafio para clínicos, gastroenterologistas e hepatologistas, importante causa de morbimortalidade, de etiologias as mais variadas possíveis, destacando-se as causas virais, alcoólica e metabólica. A avaliação clínica e laboratorial cuidadosa e o emprego de medidas de diagnóstico endoscópico, por imagem e histológica ainda requerem atenção por parte dos médicos, assim como o seu manejo terapêutico farmacológico e endoscópico.

BIBLIOGRAFIA

1. Pawlotsky JM. Clinical virology of Hepatitis C. In: MARCELLIN, P. (Editor). Management of Patients with Viral Hepatitis. Paris, 2004.
2. Zoulim F. Clinical virology of Hepatitis B. In: MARCELLIN, P. (Editor). Management of Patients with Viral Hepatitis. Paris, 2004.
3. DiBisceglie AM & Hoofnagle JH. Management of Chronic Viral Hepatitis. In: BACON, B. & Di BISCEGLIE, A.M. (Editors). Liver Disease: Diagnosis and Management. Churchill Livingstone, Philadelphia, Estados Unidos, 2000, pag.98- 106.
4. Hadziyannis S. Viral Hepatitis: Clinical Features. In: BACON, B. & Di BISCEGLIE, A.M. (Editors). Liver Disease: Diagnosis and Management. Churchill Livingstone, Philadelphia, Estados Unidos, 2000, pag. 79-97.
5. Manns MP. Autoimmune Hepatitis. In: BACON, B. & Di BISCEGLIE, A.M. (Editors). Liver Disease: Diagnosis and Management. Churchill Livingstone, Philadelphia, Estados Unidos, 2000, pag. 107-118.
6. R. Schwarzer, D. Kivaranovic, R. Paternostro, M. Mandorfer et al. Carvedilol for reducing portal pressure in primary prophylaxis of variceal bleeding: a dose- response study. Aliment Pharmacol Ther. 2018;1-8.
7. Lourdes Cabrera, Puneeta Tandon & Juan G. Abraldes. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. Gastroenterologia y Hepatologia. Gastroenterol Hepatol. 2016.
8. R. DE FRANCHIS. Review article: definition and diagnosis in portal hypertension – a continued problems with the Baveno consensus? Aliment Pharmacol Ther 2004;20 (Suppl. 3): 2-6.
9. Salvador Augustin, Monica Pons, James B. Maurice, Christophe Bureau et al.: Expanding the Baveno VI Criteria for the Screening of Varices in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Hepatology, vol. 66, no. 6, 2017.
10. Roberto de Franchis, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 743-752.
11. Hugo Perazzo, Flavia Fernandes, Elio Castro Filho, Renata M Perez. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus. Journal of Hepatology. June 2015 S0168-8278(15)00468-7 DOI: doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.036.
12. Guadalupe Garcia-Tsao & Jaime Bosch: Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. A new view of an old problem. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 November ; 13(12): 2109-2117. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.012.
13. Elba Llop, Marta Lopez, Juan de la Revilla, Natalia Fernandez, et al. Validation of non invasive methods to predict the presence of gastroesophageal varices in a cohort of patients with compensated advanced chronic liver disease. doi: 10.1111/jgh.13781.
14. Maxime Mallet, Marika Rudler, Dominique Thabut. Variceal bleeding in cirrhotic patients. Gastroenterology Report, 5(3), 2017, 185-192.
15. Rafael Paternostro, Thomas Reiberger, Theresa Bucsics. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. World J Gastroenterol 2019 January 21; 25(3): 308-329.

Infecções do trato urinário na mulher

Urinary tract infections in women

Francisco J. B. Sampaio

Urologista, Titular SBU
Professor Titular, Unidade Urogenital, UERJ
Pesquisador 1A, CNPq

Rodrigo R. Vieiralves

Urologista, Titular SBU, Hospital Federal da Lagoa (RJ)
Mestre e Doutor, UERJ

André Diniz

Urologista, Titular SBU, Hospital Federal da Lagoa (RJ)
Mestre e Doutorando, UERJ

Fernando Salles

Urologista, Titular SBU, INCA
Doutorando, UERJ

Luciano A. Favorito

Urologista, Hospital Federal da Lagoa (RJ), Titular SBU
Professor Titular, Unidade Urogenital, UERJ
Cientista de Nosso Estado, FAPERJ

Correspondência

Francisco J. B. Sampaio
Av. General Justo, 365 - 7º andar – Centro
Rio de Janeiro - RJ CEP: 20021-130
Email: sampaio.uerj@gmail.com

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais frequentes na mulher, comprometendo preferencialmente o trato urinário baixo. A principal via de infecção é a ascendente, a partir do acesso retrógrado das bactérias do períneo, através da uretra até a bexiga. A *E. coli* é a causa mais comum de ITUs, sendo responsável por 85% das infecções adquiridas na comunidade e 50% das infecções adquiridas em hospitais. Sempre que possível, o ideal é colher urina para avaliação de elementos anormais e sedimento e cultura com antibiograma, antes de iniciar o tratamento em pacientes com infecção urinária. Nesse artigo faremos uma breve revisão sobre a etiologia, patogênese, o diagnóstico e tratamento das infecções urinárias na mulher.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário; infecções bacterianas; infecções urinárias na mulher

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent bacterial infections in women, affecting mainly the lower urinary tract. The main route of infection is ascending, from the retrograde access of bacteria from the perineum, through the urethra till the bladder. *E. coli* is the most common cause of UTIs, accounting for 85% of community-acquired infections and 50% of hospital-acquired infections. Whenever possible, the ideal is to collect urine for evaluation of abnormal elements and sediment and culture with an antibiogram, before starting treatment in patients with urinary tract infections. In this article, we will briefly review the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections in women.

Keywords: Urinary tract infections; bacterial infections; urinary tract infections in women

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais frequentes na mulher, comprometendo preferencialmente o trato urinário baixo. A prevalência de bacteriúria em mulheres jovens é 30 vezes maior do que nos homens, o que faz com que mais de 50% das mulheres, ao longo da vida, apresentem ao menos um episódio de infecção do trato urinário, comprovando a relevância do tema, não somente para médicos especialistas.⁽¹⁾

PATOGÊNESE

Para que ocorra uma ITU é necessário um desequilíbrio entre os fatores de virulência das bactérias e os mecanismos de defesa do

hospedeiro. A principal via de infecção é a ascendente, a partir do acesso retrógrado das bactérias pela uretra até a bexiga. A aderência da bactéria ao urotélio é importante mecanismo para o início de um quadro infeccioso, sendo a maioria dos casos causada por bactérias anaeróbias facultativas da flora intestinal. A *E. coli* é a causa mais comum de ITU, sendo responsável por 85% das infecções adquiridas na comunidade e 50% das infecções adquiridas em hospitais. Outras bactérias como *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp., *E. faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus* aparecem também com frequência nas infecções adquiridas na comunidade. Infecções nosocomiais são causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *E. faecalis* e *S. epidermidis*. Resumimos a seguir as principais condições que deixam um paciente suscetível à ITU.

Fatores de risco do hospedeiro:

- Obstrução urinária
- Mal esvaziamento urinário por falta de contração da bexiga (principalmente em idosas)
- Refluxo vesicoureteral
- Diabetes
- Necrose papilar renal
- HIV
- Gestação
- Distúrbios miccionais

DIAGNÓSTICO

A cistite é definida como a infecção do trato urinário inferior com sintomas típicos. A infecção não complicada do trato urinário baixo é queixa frequente de mulheres que procuram o atendimento de urgência, e a segurança na avaliação do quadro clínico, através da história e exame físico, será fundamental no tratamento da cistite aguda não complicada. A pielonefrite é sugerida por febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), calafrios, dor no flanco (punho-percussão positiva), náusea, vômitos, com ou sem os sintomas típicos de cistite, e podem evoluir com complicações importantes, como formação de abscesso renal e sepse grave.⁽²⁾ A inclusão de testes diagnósticos poderá auxiliar, aumentando a segurança no diagnóstico.

Em relação à sintomatologia, a disúria, polaciúria com urgência miccional e dor suprapúbica compõem a tríade mais frequente da cistite nas mulheres. Tais achados se correlacionam tão intimamente ao diagnóstico de cistite que, em geral, baseado somente em parâmetros clínicos (probabilidade pré-teste) temos a possibilidade de confirmação do diagnóstico. Somando a esses fatores, a ausência de sintomas vaginais (corrimento) eleva a probabilidade de estarmos frente a um quadro infeccioso.

Sempre que possível, o ideal é colher urina para avaliação de elementos anormais e sedimento e cultura com antibiograma, antes de iniciar o tratamento.

ANÁLISE DA URINA E URINOCULTURA

O diagnóstico complementar da ITU é feito inicialmente por análise da urina e é confirmado por uma cultura. Resultados falsos negativos podem ocorrer particularmente no início do quadro, quando o número de bactérias e leucócitos são baixos, ou diluídos pelo aumento da ingestão de líquidos e diurese. É importante reduzir a possibilidade de contaminação bacteriana, coletando a urina após cuidadosa higiene local da vulva. Piúria e hematuria são indicadores de um quadro inflamatório/infeccioso. A presença de bactérias tem uma sensibilidade para ITU de 40% a 70%, e uma especificidade de 85% a 95%. Outro dado importante é a presença de esterase leucocitária e nitrito positivos. A combinação destes dois achados possui uma sensibilidade de 71% e especificidade de 83%, devendo ser fatores observados durante a análise. Na urinocultura, em pacientes sintomáticos, um crescimento acima de 10^2 unidades formadoras de colônias (UFC) é considerado positivo.

A urinocultura deve ser realizada caso haja suspeita de pielonefrite aguda, sintomas refratários ao tratamento habitual, sintomas atípicos e em gestantes. Os exames de imagem em geral não são necessários nas cistites não complicadas.

Nesse contexto, a diferenciação entre cistite complicada e não complicada é vital devido aos aspectos relacionados à evolução clínica, necessidade de exames complementares e definição da melhor proposta

terapêutica. Consideramos complicada a cistite que ocorre em pacientes com alteração funcional ou estrutural do trato urinário ou com doenças que predisõem à infecção do trato urinário, como *diabetes mellitus* ou AIDS. O uso de dispositivos urinários (por exemplo, cateter vesical de demora), transplante renal e gravidez também são considerados critérios importantes na definição da ITU complicada. De forma prática, a ocorrência de ITU em qualquer paciente que não seja jovem, saudável e não grávida, e não adquirida na comunidade, deve ser considerada cistite potencialmente complicada. As pielonefrites também podem ser divididas em complicadas ou não complicadas. A pielonefrite não complicada é definida como pielonefrite limitada a mulheres não grávidas, na pré-menopausa, sem anormalidades urológicas ou comorbidades relevantes conhecidas.

Exames de imagem

Estão sempre indicados nas ITU complicadas ou recorrentes. Seguindo esse raciocínio, as mulheres realizarão exames de imagem quando tiverem fatores complicadores. A seguir, trazemos uma lista com as principais indicações:

- Obstrução ureteral suspeita
- História de cálculos urinários
- Suspeita de necrose papilar (anemia falciforme)
- *Diabetes mellitus* não tratado, abuso de analgésico

- Cirurgia geniturinária que predispõe à obstrução
- Ausência de resposta ao tratamento inicial
- Rins policísticos, doença renal crônica
- Bexiga neurogênica
- Cultura com microrganismos incomuns

A avaliação ultrassonográfica do trato urinário superior (exame não invasivo, rápido e sem uso de radiação) deve ser realizada em pacientes com sintomas típicos de pielonefrite (ITU febril) para descartar obstrução do trato urinário, dilatação pelo-ureteral ou cálculo renal, sendo também útil na identificação de abscessos e pielonfrose calculosa. Investigações adicionais, com tomografia computadorizada (TC) sem ou com meio de contraste, deve ser considerada se o paciente permanecer febril após 72 horas de tratamento ou imediatamente, se houver deterioração do estado clínico. Na TC é possível visualizar uma ou mais regiões focais do parênquima com realce pelo contraste reduzido e borramento de gordura perirrenal. Pionefrose é destacada pelo aumento da densidade do líquido acumulado no sistema coletor.⁽³⁾

TRATAMENTO

Como vimos, o tratamento da cistite em mulheres pode ser indicado sem a necessidade de exames complementares. Em destaque, a urinocultura deve ser realizada caso haja suspeita de pielonefrite aguda,

sintomas refratários dentro de alguns dias após o tratamento; sintomas atípicos; e em gestantes. A urocultura de controle é quase desnecessária em mulheres jovens e saudáveis, uma vez que os resultados são quase em sua totalidade negativos.

O tratamento recomendado é com uso de antibióticos em dose única ou por curto período. De acordo com a Associação Europeia de Urologia (EAU) temos:

Tratamento da cistite não complicada

Fosfomicina trometamol 3g, dose única

Nitrofurantoina 100mg, 12/12h por 5 dias

Importante destacar que as quinolonas não são recomendadas neste contexto, de acordo com as novas orientações. Durante a gravidez, os tratamentos de curta duração também podem ser considerados, mas nem todos os antimicrobianos são adequados durante a gestação.⁽⁴⁾ Em geral, penicilinas, amoxicilina+clavulanato de potássio, cefalosporinas e fosfomicina são considerados durante todo o período. A nitrofurantoina não deve ser usada nos casos de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e no último trimestre, pelo risco de icterícia neonatal. O trimetoprim não pode ser usado no primeiro trimestre de gestação.

Nas pielonefrites, a urinálise e urinocultura estarão indicadas para todos os casos. É vital diferenciar o mais rápido possível entre pielonefrite não complicada da obstrutiva (complicada), pois a última pode levar rapidamente à sepse. Este

diagnóstico diferencial deve ser feito por meio de exames de imagem, conforme vimos anteriormente. De acordo com a EAU, as fluoroquinolonas são os fármacos de primeira linha. Além desta classe, as cefalosporinas são os únicos agentes que podem ser recomendados para o tratamento empírico oral da pielonefrite não complicada. A nitrofurantoína não está indicada nesse contexto (pielonefrites). Em áreas de alta resistência a quinolonas, outro regime possível seria o sulfametoxazol + trimetoprim. Os esquemas recomendados são:

Pielonefrite não complicada (oral ou parenteral)

Ciprofloxacino 500mg, 12/12h, 7 dias, via oral;
400mg 12/12, IV

Levofloxacino 750mg 1x/dia, 5 dias

Sulfametoxazol + trimetoprim 800/160mg,
12/12h, 14 dias

Ceftriaxone 1 a 2g 1x/dia, 10 dias, IV

Fármacos de segunda linha incluem a piperacilina/tazobactam, cefepime, gentamicina e amicacina. Os carbapenêmicos só devem ser considerados em pacientes com resultados iniciais de cultura indicando a presença de organismos multirresistentes.

Nas pielonefrites complicadas, os regimes indicados são:

Pielonefrite complicada (parenteral)

Amoxicilina ou cefalosporina 2ª geração +
aminoglicosídeo

Ceftriaxone

Com relação às quinolonas, nos quadros complicados só devemos usá-las se tivermos antibiograma com boa sensibilidade e o tratamento for administrado por via oral, ou seja, para pacientes que não serão internados. A EAU ainda recomenda que não se deve usar fluoroquinolonas no tratamento empírico de ITU complicada em pacientes de centros urológicos, ou quando o fármaco foi usado nos últimos seis meses. Nos casos complicados, com obstrução, a drenagem de urgência é mandatória, com duplo J, ou nefrostomia percutânea.

CASOS ESPECIAIS

Vamos pontuar algumas situações especiais, que têm importância na prática clínica.

Uso de cateter

Em pacientes em uso de cateter, deve-se considerar como ITU complicada. Nesses pacientes, a piúria, odor fétido ou urina turva, como únicos indicadores, têm baixa predição de ITU real. E também não devemos considerar o resultado de cultura de urina de rotina (em pacientes assintomáticas), visto que por serem pacientes colonizadas frequentemente terão resultado positivo sem significância clínica. A urinocultura deve ser realizada antes do início do tratamento, naquelas pacientes com sintomas clínicos, e sempre associada à troca do cateter de demora. Assim, enfatizamos que em pacientes com cateter e assintomáticos a urinocultura é dispensável. A profilaxia

antibiótica também não está recomendada nestas pacientes, visto que não reduz a taxa de quadros sintomáticos.⁽⁵⁾

ITU recorrente

ITU recorrentes são definidas como recorrências de quadros infecciosos (complicados ou não complicados), com uma frequência de pelo menos três ITU/ano ou duas ITU em seis meses. Fatores de risco envolvem atividade sexual, uso de espermicida, novo parceiro sexual, mãe com história de ITU, ITU durante infância/antes da menopausa, incontinência urinária, atrofia vaginal, cistocele, resíduo miccional elevado, cateterismo urinário, idosas institucionalizadas. O diagnóstico de ITU recorrente deve ser sempre confirmado por cultura de urina. Uma avaliação extensa (exames de imagem, cistoscopia etc.) não é recomendada de rotina, pois o rendimento diagnóstico é baixo. No entanto, deve ser realizada sem demora em casos atípicos, por exemplo, se houver suspeita de cálculos renais, obstrução do fluxo, cistite intersticial ou câncer urotelial.

Destacamos a seguir algumas medidas de prevenção:

Medidas de prevenção

Medidas comportamentais/higiene (por exemplo, ingestão líquida, micção pós-coito, enxugamento da frente para trás após a defecação, ducha). Estudos demonstraram pouca associação

Estrogênio tópico na pós-menopausa

Profilaxia imunoativa com lisado bacteriano

Antibioticoprofilaxia contínua/pós-coito (doses menores)

Os antimicrobianos podem ser administrados como profilaxia contínua de baixa dose por períodos mais longos (três a seis meses) ou como profilaxia pós-coito, pois ambos os regimes reduzem a taxa de ITU. A profilaxia pós-coito deve ser considerada também em mulheres grávidas com histórico de infecções do trato urinário frequentes antes do início da gravidez, para reduzir o risco de ITU.

Os regimes incluem nitrofurantoína 50-100mg, 1x/dia, fosfomicina trometamol 3g a cada 10 dias, trimetoprim 100mg, 1x/dia. Durante a gravidez, pode-se usar a cefalexina 125-250mg ou cefaclor 250mg, 1x/dia.

O uso de *cranberry* se tornou comum nos últimos anos como medida preventiva nas ITU de repetição. Estudos limitados sugeriram que o *cranberry* seria útil na redução da taxa de cistites em mulheres. No entanto, uma metanálise mais recente mostrou que o uso do *cranberry* não reduziu significativamente a ocorrência de ITU sintomáticas em mulheres. Por isto, a Associação Europeia de Urologia afirma que nenhuma recomendação sobre o consumo diário de produtos de *cranberry* deve ser feita.⁽⁶⁾

Bacteriúria assintomática

Corresponde a crescimento comensal de bactérias na urina. Isto pode proteger contra a superinfecção e ITU sintomáticas, portanto o tratamento deve ser

realizado apenas em casos de benefício comprovado, a fim de se evitar resistência bacteriana e uma erradicação de uma cepa “protetora”. De acordo com a EAU, este tratamento só está recomendado no pré-operatório de cirurgias urológicas e em pacientes gestantes, a fim de reduzir o risco de baixo peso ao nascer e prematuridade do feto. O tratamento é guiado por cultura e pode ser de curta duração (2 a 7 dias).

AUTODIAGNÓSTICO

Considerando a sintomatologia típica, não raro as pacientes conseguem com algum grau de acurácia identificar o início dos sintomas na cistite. Em pacientes com boa adesão, o autodiagnóstico e o autotratamento com um regime de curta duração de um agente antimicrobiano podem ser considerados. A escolha de antimicrobianos é a mesma que para ITU aguda não complicada esporádica.⁽⁷⁾

REFERÊNCIAS

1. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ* 2006;332:94-7.
 2. Bent S et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*, 2002. 287:2701.
 3. Browne RF, Zwirewich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl3:E168-83.
 4. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. ACOG Practice Bulletin No. 91. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2008;111:785-94.
 5. Bonkat G et al. Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterization. *World J Urol*, 2013. 31:565.
 6. Jepson RG et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10.
 7. Schaeffer AJ et al. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*, 1999. 161:207.
-

Diagnóstico e terapêutica dos Transtornos de Ansiedade

Diagnosis and therapy of Anxiety Disorders

Laiana A. Quagliato

Laboratório de Pânico e Respiração. Instituto de Psiquiatria – Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Antonio E. Nardi

Laboratório de Pânico e Respiração. Instituto de Psiquiatria – Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Correspondência

Antonio E. Nardi

Instituto de Psiquiatria - UFRJ

Av Venceslau Bras, 71 - Campus da Praia Vermelha.

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22290-140

e-mail: antonioenardi@gmail.com

RESUMO

Os transtornos de ansiedade apresentam como características essenciais o medo excessivo e persistente diante de situações que são interpretadas equivocadamente como ameaçadoras, bem como mecanismos de esquiva de ameaças percebidas. Tais transtornos constituem uma das principais causas de incapacidade ao redor do mundo, ocasionando grande sofrimento para os pacientes e seus familiares. Na idade adulta, os transtornos de ansiedade podem ser subdivididos em: fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada. O tratamento desses transtornos deve ser feito com uma combinação de psicoterapia e farmacoterapia. Entretanto, a grande maioria dos indivíduos com algum transtorno de ansiedade permanece sem ser tratada pelos profissionais nos sistemas de saúde, em razão das baixas taxas de detecção dessas condições.

Palavras-Chave: subdiagnóstico; medo; ansiedade; farmacologia

ABSTRACT

The essential characteristics of anxiety disorders are excessive and persistent fear of situations that are misinterpreted as threatening, as well as mechanisms for avoiding perceived threats. Such disorders are one of the main causes of disability around the world, causing great suffering for patients and their families. In adulthood, anxiety disorders can be subdivided into: Specific Phobia, Social Anxiety Disorder, Panic Disorder, Agoraphobia, Generalized Anxiety Disorder. Treatment of these disorders should be done with a combination of psychotherapy and pharmacotherapy. However, the vast majority of individuals with an anxiety disorder remain untreated by professionals in health systems, due to the low rates of detection of these conditions.

Keywords: underdiagnosis; fear; anxiety; pharmacology

INTRODUÇÃO

Preocupações constantes, tensão muscular, fadiga, tremores, sudorese, taquicardia e dispneia são apenas algumas das experiências subjetivas que caracterizam a ansiedade. A ansiedade é um estado mental que é suscitado em antecipação de uma ameaça, resultando em um estado de maior vigilância.^(1,2) A ansiedade esporádica é fundamental para a sobrevivência, sendo uma parte normal da experiência humana, permitindo respostas rápidas a possíveis perigos.⁽³⁾ Embora indivíduos saudáveis experimentem episódios esporádicos de ansiedade, a ansiedade persistente ou desproporcional a um perigo real pode ser debilitante e considerada patológica.⁽¹⁾

A ansiedade patológica pode ser dividida nos seguintes transtornos: fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno

de ansiedade generalizada.⁽⁴⁾ A Tabela 1 descreve algumas das principais características diagnósticas desses transtornos na idade adulta.

Tabela 1

Características dos transtornos de ansiedade

Fobias específicas
<ul style="list-style-type: none">• Medo marcado, ansiedade ou evitação de objetos ou situações circunscritas• O medo é desproporcional à ameaça real representada• Normalmente persiste por pelo menos 6 meses• Os subtipos incluem fobias de animal, ambiente natural (por exemplo, de alturas e de tempestades), sangue, injeção ou outras fobias
Transtorno de ansiedade social
<ul style="list-style-type: none">• Medo, ansiedade ou evitação de interações sociais e situações em que alguém é o foco da atenção (como ser observado enquanto fala, come ou executa uma tarefa específica)• Medo de julgamento negativo por parte de outras pessoas, em particular medo de se sentir exposto, humilhado, rejeitado ou ofendido• O medo é desproporcional à ameaça real representada• Sintomas físicos e sintomas de rubor, medo de vomitar, urinar ou defecar• Normalmente persiste por pelo menos 6 meses• A ansiedade social é limitada a situações de desempenho
Transtorno de pânico
<ul style="list-style-type: none">• Ataques de pânico inesperados, recorrentes (ataques de pânico ocorrem sem um gatilho aparente)• O indivíduo se preocupa em ter mais ataques de pânico ou modifica seus comportamentos devido ao ataque de pânico• Persiste por pelo menos 1 mês
Agorafobia
<ul style="list-style-type: none">• Acentuado medo, ansiedade ou esquiva de situações como uso de transportes, espaços abertos, locais fechados, filas ou multidão, ou estar sozinho(a) fora de casa.• Medos de que a fuga possa ser difícil ou que a ajuda não esteja disponível no evento de sintomas de pânico ou outros efeitos incapacitantes ou situações embaraçosas• O medo é desproporcional à ameaça real representada• Normalmente persiste por pelo menos 6 meses
Transtorno de ansiedade generalizada
<ul style="list-style-type: none">• Ansiedade e preocupação diárias sobre vários domínios, como trabalho e desempenho escolar• Sintomas físicos como inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, tensão muscular e distúrbios do sono• Sintomas de excitação autonômica (como hiperventilação e taquicardia)• Normalmente persiste por pelo menos 6 meses

FATORES DE RISCO PARA SE DESENVOLVER UM TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Diversos fatores de risco podem facilitar e contribuir para que ocorra uma modificação do curso da ansiedade de normal para a patológica. Esses fatores englobam ser do sexo feminino e possuir histórico familiar de transtornos ansiosos ou depressivos.^(4,5) Possuir temperamento inibido, além de vivenciar situações de estresse, tais como estresse financeiro, divórcio, problemas de saúde familiares, podem prever sintomas de ansiedade subsequentes.^(5,6)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para darmos um diagnóstico de um transtorno de ansiedade, é necessário excluir outras condições médicas e psiquiátricas. Por exemplo, intoxicação por medicamentos, como estimulantes, bem como a abstinência de álcool podem causar sintomas de ansiedade proeminentes.⁽⁴⁾ Torna-se impreterível descartar se a dispneia e a

taquicardia, comumente vistas no transtorno de pânico, podem ser decorrentes de condições cardíacas ou respiratórias.⁽⁷⁾ Além disso, distúrbios endócrinológicos, como problemas da tireoide, podem mimetizar sintomas ansiosos.⁽⁷⁾ A Tabela 2 apresenta alguns dos possíveis diagnósticos diferenciais que devem ser considerados.

FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Embora a hipótese etiológica para os transtornos de ansiedade necessite ser elucidada, sabe-se que interações entre fatores genéticos e ambientais, associadas a modificações nos neurotransmissores, podem contribuir para o surgimento de tais transtornos.^(8,9) Particularmente relacionado a interações gene-ambiente, temos que crianças que sofreram traumas precoces na vida (por exemplo, maus-tratos) apresentam polimorfismos no gene serotonérgico 5-HTTLPR, que aumenta o risco para transtornos ansiosos.⁽¹⁰⁾ Ademais,

Tabela 2

Diagnóstico diferencial dos transtornos de ansiedade

Diagnóstico	Sinais e sintomas semelhantes à ansiedade
Uso abusivo de cafeína	Insônia, palpitações e tremores
Prolapso da válvula mitral	Palpitações
Angina	Palpitações e/ou dor no peito
Asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica	Falta de ar
Hipertireoidismo	Intolerância ao calor, perda de peso, tremores, palpitações
Feocromocitoma	Cefaleia, diaforese, palpitações, hipertensão

evidências mostram que os níveis plasmáticos do neurotransmissor serotonina está reduzido nos diversos transtornos de ansiedade.^(9,11)

Sabe-se, ainda, que a neurocircuitária do medo está alterada em indivíduos ansiosos.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Pessoas com ansiedade interpretam estímulos neutros como situações ameaçadoras.⁽¹⁴⁾ Para avaliar uma situação como perigosa e gerar uma resposta semelhante à ansiedade, um indivíduo deve primeiro detectar estímulos ambientais através dos sistemas sensoriais e, em seguida, identificá-los como potencialmente ameaçadores.⁽¹⁴⁾ As ações de circuitos neurais distribuídos que emergem da amígdala, núcleo leito da estria terminal, hipocampo ventral e córtex pré-frontal medial resultam na interpretação e avaliação do valor emocional dos estímulos ambientais.^(15,16) Se tais estímulos são identificados como ameaçadores com base nessa avaliação, o indivíduo pode apresentar sintomas ansiosos, como taquicardia e dispneia, por exemplo, a partir do recrutamento do tronco cerebral e de núcleos hipotalâmicos.^(5,16)

TRATAMENTO

Vários tratamentos psicológicos e farmacológicos estão disponíveis para o gerenciamento dos sintomas de ansiedade, mas devido às baixas taxas de detecção destas condições a maior parte dos pacientes com transtornos de ansiedade não recebe tratamento adequado. Evidências

indicam um benefício da combinação de psicoterapia (principalmente da linha terapia cognitiva comportamental) e farmacoterapia em comparação com o uso de farmacoterapia ou psicoterapia isoladas em adultos.⁽¹⁷⁾ Um fluxograma que ilustra o tratamento dos transtornos de ansiedade encontra-se na Figura 1.

Os antidepressivos e benzodiazepínicos são considerados os medicamentos farmacológicos de primeira linha para o tratamento dos transtornos de ansiedade.⁽¹⁷⁾ Os antidepressivos com maior eficácia para o tratamento de transtorno de ansiedade são inibidores seletivos da recaptção de serotonina e inibidores de recaptção da serotonina e noradrenalina.⁽¹⁷⁾ O tratamento com esses fármacos é comumente associado com efeitos adversos, principalmente nos primeiros 14 dias de tratamento, incluindo diarreia, desconforto gastrointestinal, piora da ansiedade no início do tratamento, alterações sexuais, insônia e dor de cabeça, entre outros.⁽¹⁸⁾ Já os benzodiazepínicos têm como grande vantagem combater a ansiedade imediatamente, eliminando rapidamente os sintomas dos pacientes.⁽¹⁸⁾ Entretanto, preocupações com possíveis abusos e dependência podem limitar o uso de benzodiazepínicos, e esses medicamentos devem ser usados com cautela em pessoas com histórico de abuso de álcool ou outras substâncias.⁽¹⁸⁾ Efeitos adversos associados ao tratamento com benzodiazepínicos inclui sonolência, tontura e, particularmente em idosos, aumento do risco de queda.⁽¹⁸⁾

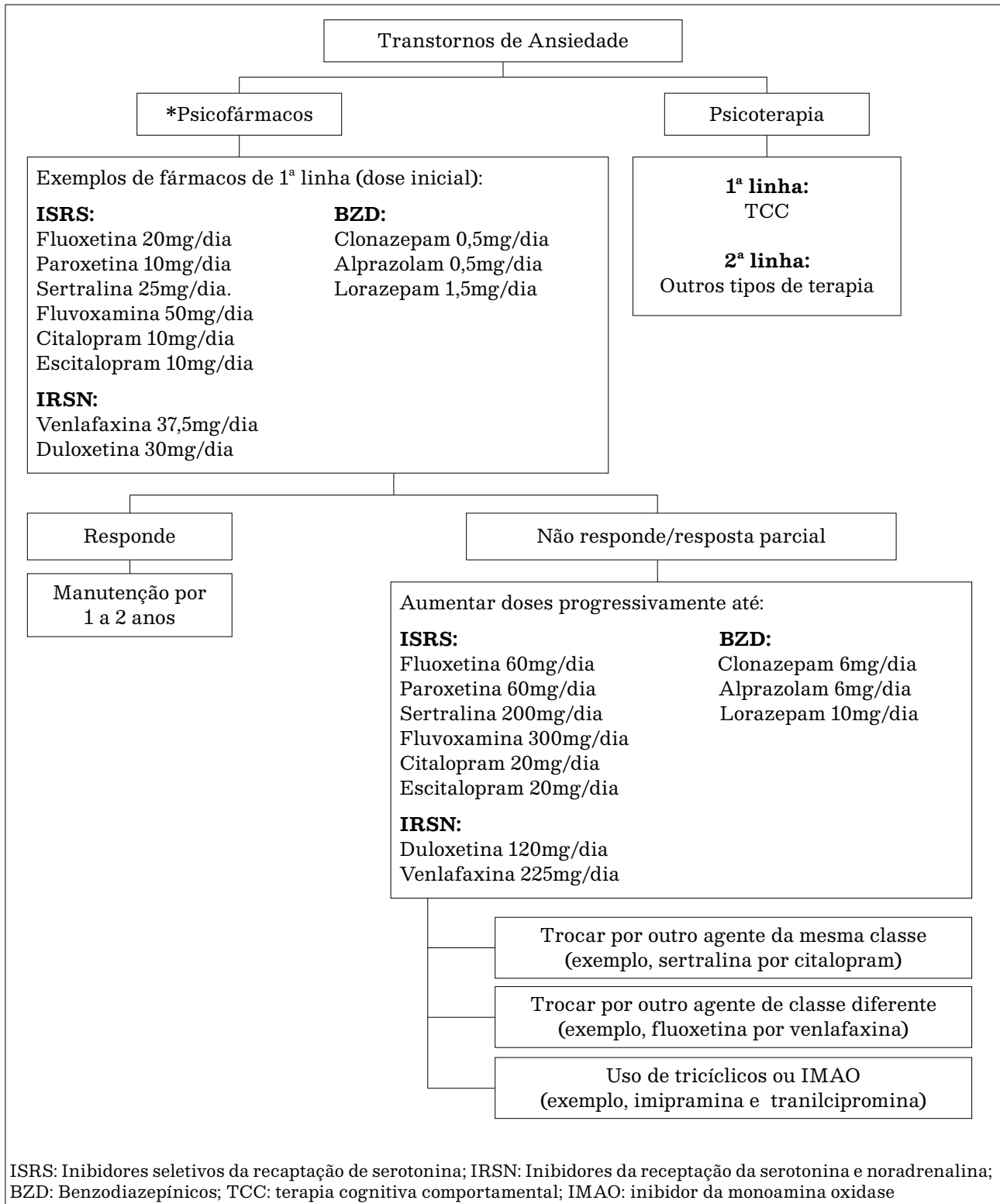


Figura 1

Tratamento dos transtornos de ansiedade

CONCLUSÃO

Os transtornos de ansiedade são condições altamente prevalentes que causam grande ônus para a sociedade. A grande maioria dos transtornos de ansiedade permanece subdiagnosticada e não é tratada por diversos motivos. É importante que os

indivíduos que sofram com algum transtorno de ansiedade recebam o diagnóstico precoce e realizem tratamento adequado, uma vez que só assim reduziremos o ônus desses transtornos e poderemos minimizar o sofrimento dos pacientes e melhorar a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Russell JA. A circumplex model of affect. *Journal of personality and social psychology* 39, 1161 (1980).
2. Nardi AE, Fontenelle LF. & Crippa JAS. New trends in anxiety disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry* 34, 5-6 (2012).
3. Davis M. et al. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 35, 105 (2010).
4. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013.
5. Beesdo K, Knappe S. & Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatry Clinical North America* 32, 483–524 (2009).
6. Freeston MH, Rhéaume J, Letarte H, Dugas MJ, Ladouceur R. Why do people worry? *Personality and individual differences*.17(6):791-802 (1994).
7. Roy-Byrne PP. et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry* 30, 208–225 (2008).
8. Johansen JP, Hamanaka H, Monfils MH, Behnia R, Deisseroth K, Blair HT, et al. Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.107(28):12692-7 (2010).
9. Ciocchi S, Herry C, Grenier F, Wolff SB, Letzkus JJ, Vlachos I, et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*. 468(7321):277 (2010).
10. Cai H, Haubensak W, Anthony TE, Anderson DJ. Central amygdala PKC- δ neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. *Nature neuroscience*. 17(9):1240 (2014).
11. Haubensak W, Kunwar PS, Cai H, Ciocchi S, Wall NR, Ponnusamy R, et al. Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear. *Nature*. 468(7321):270 (2010).
12. Li H, Penzo MA, Taniguchi H, Kopec CD, Huang ZJ, Li B. Experience-dependent modification of a central amygdala fear circuit. *Nature neuroscience*. 16(3):332 (2013).
13. Penzo MA, Robert V, Li B. Fear conditioning potentiates synaptic transmission onto long-range projection neurons in the lateral subdivision of central amygdala. *Journal of Neuroscience*. 34(7):2432-7 (2014).
14. Penzo MA, Robert V, Tucciarone J, De Bundel D, Wang M, Van Aelst L, et al. The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature*. 519(7544):455 (2015).
15. Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ. Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *Journal of Comparative Neurology*. 332(1):1-20 (1993).
16. Dong H-W, Petrovich GD, Swanson LW. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain research reviews*. 38(1-2):192-246 (2001).

17. Baldwin DS et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 28, 403–439 (2014).
 18. Quagliato LA et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1340-1351 (2019).
-

Varicela e herpes-zóster

Varicella and herpes zóster

Omar Lupi

Professor Associado de Dermatologia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Docente permanente - Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Médico do Serviço de Imunologia - HUCFF/UFRJ

Professor Titular e Chefe do Serviço de Dermatologia- Curso de pós-graduação em Medicina do Instituto Médico Carlos Chagas/ Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ)

Membro titular da Academia Nacional de Medicina (ANM) desde 2011

Vice-presidente do Colégio Ibero Latino Americano de Dermatologia (CILAD) - 2012/2022

Board da International League of Dermatological Societies (ILDS) - 2015/2023

Correspondência

Dr. Omar Lupi

Rua J. Carlos, 155 - Jardim Botânico

CEP: 22461-130 Rio de Janeiro-RJ

Tel: (021) 98820-2381

e-mail: omarlupi1@gmail.com

RESUMO

A infecção pelo vírus varicela-zóster é a doença mais prevalente no mundo, afetando 95% da população adulta. Sua manifestação mais agressiva é o herpes-zóster, que afeta primariamente adultos e imunossuprimidos. O tratamento é efetivo com o aciclovir e fármacos derivados como o valaciclovir e famciclovir. Novas vacinas como a Zostavax e a Shingrix, recém-aprovadas em nosso país, são armas importantes na prevenção do zóster e da sua principal complicação, a nevralgia pós-herpética.

Palavras-chave: zóster; varicela; nevralgia pós-herpética

ABSTRACT

Varicella zoster virus infection is the most prevalent disease in the world, affecting 95% of the adult population. Its most aggressive manifestation is herpes zoster, which primarily affects adults and immunosuppressed patients. Treatment is effective with acyclovir and drug derivatives such as valaciclovir and famciclovir. New vaccines such as Zostavax and Shingrix, recently approved in Brazil, are important tools in preventing zoster and its main complication, post-herpetic neuralgia.

Keywords: zoster; varicella; post-herpetic neuralgia

ETIOLOGIA

O herpesvírus varicela ou varicela-zóster vírus (HVV/VZV) é um DNA-vírus, pertencente à família *Herpesviridae*.

INTRODUÇÃO

O VZV causa duas doenças clínicas distintas: a varicela e o herpes-zóster (HZ).

A varicela, que geralmente ocorre na infância, é a primeira manifestação da infecção pelo HVV/VZV e persiste de forma latente no sistema nervoso por toda a vida do indivíduo após a infecção primária. O HZ é a reativação do HVV/VZV.

O quadro clínico inicia-se com queimação leve a moderada na pele de um determinado dermatomo, frequentemente acompanhada de febre, calafrios, cefaleia e mal-estar. Posteriormente, evolui para eritema cutâneo com formação de vesículas até um estágio final de crostas.

Classicamente descrito como acometimento sensorial neural, pode disseminar-se e afetar qualquer segmento do sistema nervoso (SN). Quando acomete também a porção motora, o que é menos comum, pode produzir fraqueza muscular, paralisia de nervos cranianos, paralisia do músculo diafragma, bexiga neurogênica e pseudo-obstrução intestinal.

O acometimento amplo da medula pode levar à síndrome de Guillain-Barré; mielite transversa e miosite. Em pacientes com imunossupressão importante, podem ocorrer encefalite e meningoencefalite. O HZ é responsável por mais de 50% das neuropatias cefálicas motoras, difíceis de perceber e diagnosticar nos idosos.

A persistência da dor causa um importante comprometimento na qualidade de vida dos indivíduos, caracterizando o quadro de neuralgia pós-herpética (NPH), cujo tratamento se dá a partir do uso de anticonvulsivantes, antidepressivos e alguns medicamentos tópicos.

O diagnóstico é realizado através do exame clínico, porém podem ser utilizados exames laboratoriais para casos atípicos. O tratamento proposto nos quadros de HZ é a utilização de fármacos antivirais que aceleram a cura das erupções cutâneas, reduzem a intensidade e a duração da dor aguda e previnem provavelmente a ocorrência da NPH. No entanto, alguns pacientes desenvolverão NPH, mesmo após ter recebido adequadamente os antivirais.

A vacina não previne totalmente o aparecimento do HZ e NPH na faixa etária mais suscetível, porém diminui em muito a incidência e atenua os sintomas.

Por ser uma doença autolimitada, a maioria dos casos evolui para a cura, porém em alguns casos pode haver progressão para complicações. A NPH é a complicação mais comum do HZ.

SINAIS E SINTOMAS

Geralmente limitados a um segmento cutâneo. O quadro clínico típico é composto por lesões vesiculosas e microvesiculosas, agrupadas em forma de *bouquet* sobre área avermelhada, que acometem um metâmero neural e usualmente não ultrapassam a linha mediana (Figura 1); excepcionalmente, observam-se lesões vesiculosas esparsas



Figura 1

Vesículas e erosões em região de mama

que são denominadas de aberrantes. São comuns queixas como dor profunda em pontada ou queimação. Pode haver sensibilidade aumentada ao tato, à movimentação do ar e à mudança de temperatura. Sensações parestésicas de prurido e dormência.

Em alguns casos, observa-se fraqueza e paralisia muscular. Quando o acometimento compromete o ramo oftálmico do V par craniano (nervo trigêmeo), ocorrem lesões vesiculosas na ponta nasal (sinal de Hutchinson), que indica agressão ao ramo nasociliar, podendo levar a complicações oculares sérias, como denervação da córnea e consequente cegueira.

Geralmente, os sintomas precedem em alguns dias (7 a 14 dias) a erupção cutânea, porém existem casos em que não ocorrem essas lesões (*zoster sine herpes*), o que dificulta o diagnóstico.

A NPH é a mais indesejada e a principal complicação do HZ: ocorre em 10% a 20% dos casos, com maior risco a partir da quinta década de vida.

REGIÕES ACOMETIDAS

O padrão anatômico segue uma distribuição periférica nos trajetos dos nervos envolvidos, normalmente é unilateral, circunscrito a um dermatomo. No entanto, pode envolver dois ou mais. Ocorre predominância no tórax em 55% dos casos, 20% em região craniocervical, sendo que o acometimento do V par craniano representa 15%, região lombar em 20% e sacral, 5%.

INCIDÊNCIA

De 0,5% a 1% na população geral, sendo 75% dos casos em pessoas com mais de 50 anos. Raro acontecer na faixa inferior a 15 anos e 2% podem apresentar um segundo episódio.

Os portadores de AIDS possuem um risco 15 vezes maior de desenvolver o HZ.

Transplantados de medula óssea podem apresentar incidência de 30% dos casos de HZ no primeiro ano e 45% dos acometidos podem sofrer disseminação cutânea ou visceral, com uma taxa de mortalidade em torno de 10%.

Deve-se estar sempre atento, pois acima das quinta e sexta décadas de vida pode tratar-se de uma manifestação paraneoplásica; e não é raro o acometimento de pacientes em tratamento quimioterápico, sendo que, neste caso, a manifestação pode ser do tipo *zoster sine herpes*, na qual o paciente queixa-se somente de uma neuralgia segmentar, e o diagnóstico difícil e protelado pode levar à instalação de uma desagradável NPH.

DIAGNÓSTICO

É essencialmente clínico, porém podemos utilizar o laboratório para casos atípicos.

1. Citodiagnóstico de Tzanck: presença de células gigantes multinucleadas com núcleos com aspecto de vidro despolido.
2. Biópsia cutânea.

3. Sorologia: PCR; ELISA; Imunofluorescência indireta.

TRATAMENTO

Os objetivos principais são: tratar a infecção aguda viral, tratar a dor aguda associada e prevenir a NPH.

Para tal, o tratamento específico deve iniciar-se nas primeiras 72 horas. O uso de antivirais, além de eliminar as lesões cutâneas, pode prevenir complicações. O valaciclovir e o famciclovir possuem maior comodidade terapêutica que o aciclovir. A maioria dos consensos não recomenda início dos antivirais após 72 horas do início do quadro, porém esse período pode ser estendido em caso de doença grave ou evidência de replicação viral.

Em pacientes imunodeprimidos recomenda-se utilizar sempre os antivirais, independente do tempo de evolução. Além disso, é recomendado teste para infecção pelo HIV em todos os pacientes que apresentam quadro clínico compatível com HZ. Tanto o aciclovir, valaciclovir e famciclovir são eficazes no manejo do paciente HIV positivo, nas seguintes doses:

▪ Antivirais

1. Aciclovir adulto: 800mg 5x/dia por 7 dias ou
10 a 15mg/kg – IV – 8/8 h (por gotejamento) – 7 a 14 dias.
Aciclovir crianças: 500mg/m² – IV – 8/8 h (por gotejamento) – 7 a 14 dias.

2. Valaciclovir 1000mg 3x/dia por 7 dias
3. Famciclovir 750mg 1x/dia (ou 500mg 2x/d ou 250mg 3x/d) por 7 dias

Pacientes com insuficiência renal devem ter a dose ajustada.

O perfil de segurança dos três medicamentos é semelhante. Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômitos e dores de cabeça. Apesar de oferecer pior comodidade posológica, o aciclovir é o fármaco de menor custo. O valaciclovir tem ganhado papel de destaque nas prescrições para HZ.

O uso de corticoides é frequente no HZ, porém não demonstrou benefício na prevenção da NPH, apesar de reduzir a dor em comparação com o uso de antivirais isolado.

Analgésicos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINH) e opioides também podem ser considerados no tratamento.

▪ Analgésicos

1. Acetaminofen + codeína: 500mg + 7,5mg/30mg.
2. Tramadol (opiáceo): 50mg. Analgésico de ação central.
3. Trometamina (AINH): 10mg – SL.

Outros AINH: diclofenaco, nimesulida, cetoprofeno, oxicans, Inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

Se a dor for muito intensa e/ou houver risco de NPH, pode-se associar o tratamento específico: prednisona: 0,5 a 1mg/kg/dia e/ou medicações usadas para a NPH.

▪ **Antibióticos**

Se houver sinais de infecção, pode-se utilizar antibioticoterapia sistêmica, principalmente para bactérias Gram-positivas, associada a antibioticoterapia tópica.

NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA (NPH)

Caracteriza-se por dor que persiste por mais de 30 dias, após resolução total do quadro cutâneo do HZ. É a complicação mais comum do herpes-zóster. Fatores associados: dor intensa aguda no início do quadro, lesão cutânea grave, imunossupressão, atividades diárias restritas, dor prodrômica, sexo feminino, *diabetes mellitus*.

O nervo lesado perde a capacidade de enviar mensagens ao sistema nervoso central (SNC), tornando-as confusas e exageradas, originando dor crônica e duradoura (meses/anos).

A incidência de NPH na população geral é em torno de 10% dos acometidos por HZ, acima da quinta década de vida chega a 50%, observando-se dessa maneira que o principal fator de risco é a idade, sendo que esta incidência também é alta nos imunocomprometidos.

O tratamento da NPH, ao contrário do caso de HZ, não possui um medicamento nem um esquema específico, sendo que os recursos utilizados apresentam resultados díspares, em que se observam excelentes resultados em alguns casos e resposta

nenhuma em outros, apesar de se utilizar o que há de melhor na literatura.

Outras complicações: podem ocorrer no dermatomo afetado inicialmente ou em outros locais. Infecções bacterianas secundárias, paresias segmentares que podem afetar a musculatura extraocular, parede abdominal, diafragma e outros músculos. O acometimento do primeiro ramo do nervo trigêmeo (oftálmico) leva ao herpes-zóster oftálmico (HZO), responsável por 10%-20% dos casos de herpes-zóster (Figura 2). O risco de desenvolver HZO é de aproximadamente 1% ao longo da vida.



Figura 2
Herpes-zóster oftálmico

Investigações por PCR demonstraram a presença do vírus na córnea e em lágrimas, mesmo na ausência de sintomas oculares ou lesões cutâneas. Entre 20%-70% dos pacientes com HZO desenvolvem blefarite, ceratoconjuntivite, necrose retiniana aguda, entre outros. Complicações neurológicas são menos comuns e incluem oftalmoplegia, neurite óptica e ptose. Deve ser sempre realizado o tratamento nesses casos.

HZ disseminado ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos, e em caso de disseminação visceral pode ocorrer pneumonia, encefalite (com déficit motor, sensitivo ou cognitivo associado).

Medicamentos utilizados para NPH

Anticonvulsivantes

1. Carbamazepina: 600-1.600mg/dia. Medicação clássica na NPH.
2. Oxcarbazepina: 300-1.200mg/dia. Derivado da carbamazepina. Induz a hiponatremia, sendo contraindicado em bloqueios A-V.
3. Gabapentina: 1.200-1.800mg/dia. Causa sonolência.
4. Pregabalina: 150-600mg/dia. Ação mais rápida (1 semana) e efeitos adversos menos intensos.
5. Difenil-hidantoína: 300mg/dia. Segunda linha em NPH, pelos seus efeitos colaterais. Age bem na neuralgia do trigêmeo, podendo ser associada à carbamazepina.

Efeitos colaterais: cefaleia; sonolência; tontura; diplopia; fadiga; edema periférico.

Antidepressivos

1. Amitriptilina (tricíclico): 75-100mg/dia. Idosos: metade da dose.
2. Nortriptilina (tricíclico): 50-100mg/dia. Não ultrapassar 150mg/dia. Idosos/Adolescentes: 25-50mg/dia
3. Imipramina (tricíclico): 50-100mg/dia.
4. Duloxetina (inibidor da recaptação: serotonina-norepinefrina): 60-120mg/dia.

Efeitos colaterais: boca seca; visão turva; obstipação; ganho de peso; tremores; convulsão e hipo ou hipertensão.

Tópicos

Capsaicina, *Patches* de lidocaína 5%, Óleo de menta

Outros recursos

Infiltração intralesional com corticoide; Estimulação elétrica neural transcutânea (TENS); Bloqueio anestésico.

PREVENÇÃO DO HZ E CONSEQUENTEMENTE DA NPH

Vacina anti-herpes-zóster: Zostavax®

A vacina de vírus vivo atenuado (Zostavax® – Merck) está disponível em vários países para adultos acima de 50 anos. Estudos demonstram que houve redução da

incidência de HZ, neuralgia pós-herpética e outras complicações.

As recomendações da vacina incluem grupos de risco, como idosos. Em caso de doença mesmo após a vacinação, a gravidade e duração do quadro são reduzidas, além do risco de neuralgia pós-herpética. O índice de oftalmopatia também é diminuído. A proteção pode permanecer por até 10 anos após a vacinação, sendo a eficácia reduzida conforme idade crescente. A idade ideal para vacinação seria entre os 65-70 anos. É liberado o uso para pacientes com doses baixas de imunossupressores. Outra vacina ainda não comercializada é a vacina contendo partículas virais (glicoproteína E - HS/Zu). Estudos demonstram eficácia de até 97% na prevenção da doença com a vacina de partículas virais, enquanto com a vacina de vírus vivo atenuado essa eficácia cai para aproximadamente 50%. A redução no risco de NPH chega a 66% com a Zostavax®. A nova vacina de glicoproteínas utilizada na prevenção do VZV (Shingrix - GSK) recebeu aprovação recente em território nacional e encontra-se em período

de precificação para comercialização em início de 2022. Em países onde já foi lançada comercialmente nos últimos anos a Shingrix já responde por mais de 90% das indicações de vacina para prevenção do herpes-zóster.

Portanto, a conclusão é que, embora a vacina não previna totalmente o aparecimento do HZ-NPH na faixa etária mais suscetível, diminui em muito a incidência, bem como atenua sobremaneira a sintomatologia.

Contraindicações da vacina anti-HZ

- Reações à gelatina e à neomicina.
- Imunossupressão: HIV/AIDS; células T abaixo de 200.
- Corticoterapia (acima de 2mg/kg); quimioterapia; radioterapia.
- Câncer do sistema hematopoiético: leucemias; linfoma.
- Tuberculose ativa e não tratada.
- Estados gripais mais acentuados.
- Grávidas e nutrizes.
- Crianças abaixo de 2 anos de idade.

BIBLIOGRAFIA

1. Alper BS, Lewis, PR. Treatment of posherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J. Fam. Pract.* 2002; 51- 121-8.
2. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neurophatic pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* May/2001; 12(2)-447-59.
3. Cunningham AL et al. 2016. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 375:1019-32.
4. Davies SJ. A novel treatment of postherpetic neuralgia using peppermint oil. *The Clin. J. Pain.* May/June/2002; 18(3)-200-02.

5. Friesen KJ, Alessi-Severini S, Chateau D, Falk J, Bugden S 2016. The changing landscape of antiviral treatment of herpes zoster: a 17-year population-based cohort study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 8:207-214.
6. Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV–Associated Conditions in Children and Adults 2014. Geneva: World Health Organization.
7. Jeon YH 2015. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. *Korean J Pain*. 28(3):177-84.
8. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG et al. 2015. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(4), 109–120.
9. Marin M, Yawn BP, Hales CM, Wollan PC, Bialek SR, Zhang J, Kurland MJ, Harpaz R 2015. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status. *Hum Vaccin Immunother.*;11(5):1157-64.
10. “Matrix é Aqui”. *Ser Médico (Cremesp)* Jul/Ago/Set/2009; n. 48. p. 14-15.
11. McCrary ML et al. Varicella Zoster Virus (CME). *J. Am. Acad. Dermatology*. July/1999; 41(1)-1-16.
12. Nagasako EM et al. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *June/2002*; 46 (6)-834-9.
13. Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Eng. J. Med.* Jun/2005; 352, 2271-84.
14. Préaud E, Uhart M, Böhm K, Aidelsburger P, Anger D, Bianic F, Largeron N 2015 Cost-effectiveness analysis of a vaccination program for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in adults aged 50 and over in Germany. *Hum Vaccin Immunother.*;11(4):884-96.
15. Rice G et al. Gabapentine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain*. 2001; 94-215-24.
16. Rook A et al. Herpes-zoster. *Textbook of dermatology*. 4th edition. Blackwell Editions.1986; Vol.1. p. 680-85.
17. Sampaio S, Rivitti EA. Herpes-zoster. 3. ed. *Dermatologia*. Artes Médicas. 2007; 560-1.
18. Shuanglin H et al. Gene transfer of glutamic acid decarboxylase reduces neurophatic pain. *Annals of Neurology*. June/2005; 57(6) 914-18.
19. Teixeira MJ et al. Iontoforese de vincristina para o tratamento de neuralgia pós-herpética. *Arq. Brasil. de Neuroc.* 1993; (12)223-34.
20. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E et al. 2012 Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med*. 271(5):510-20.

Abordagem do nódulo de tireoide

Thyroid nodule approach

Maurício Forneiro

Coordenador da Pós-Graduação de Clínica Médica da Universidade Estácio – Hospital Badim (RJ)
Mestre em Endocrinologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ)

Julia dos Santos Cabral Vieira

Pós-Graduação em Clínica Médica pela Universidade Estácio – Hospital Badim (RJ)

Marcelo Vieira Dibo

Pós-Graduação em Clínica Médica pela Universidade Estácio – Hospital Badim (RJ)

Fabio Guilherme Santoro

Diretor Médico do Hospital Badim (RJ)

Correspondência

Maurício Forneiro

Rua Visconde de Pirajá 351 sala 1020, Ipanema.
Rio de Janeiro - RJ CEP: 22410-906
Email: mbforneiro@gmail.com

RESUMO

Os nódulos tireoidianos são frequentes, sobretudo quando se empregam métodos sensíveis de imagem. A maioria dos pacientes são assintomáticos, no entanto é possível o surgimento de sintomas compressivos, geralmente associados ao tamanho do nódulo, como disfagia, rouquidão, tosse e dispneia. Em sua grande parte, tais nódulos são benignos, sendo possível a identificação de fatores de risco para malignidade por meio da diversidade de exames mencionados no presente artigo. O estudo das diretrizes para o diagnóstico pertinente é fundamental para a indicação da forma de tratamento e acompanhamento, devendo-se atentar para individualidade e peculiaridade de cada caso específico.

Palavras-chave: Nódulo de tireoide; formas de diagnóstico; formas de tratamento; atualização

ABSTRACT

Thyroid nodules are frequent, especially when sensitive imaging methods are used. Most patients are asymptomatic, however, it is possible the appearance of compressive symptoms, usually associated with the size of the nodule, such as dysphagia, hoarseness, cough and dyspnea. For the most part, such nodules are benign and it is possible to identify risk factor for malignancy through the diversity of tests mentioned in this article. The study of guidelines for the pertinent diagnosis is essential to indicate the form of treatment and follow-up, paying attention to the individuality and peculiarity of each specific case.

Keywords: Thyroid nodule; forms of diagnosis; treatment forms; update

INTRODUÇÃO

O nódulo tireoidiano (NT) consiste em uma patologia frequente na sociedade moderna. Segundo estudos epidemiológicos, a prevalência de nódulos detectáveis mediante palpação cervical é de cerca de 5% em mulheres e 1% em homens, considerando áreas habitáveis com distribuição de iodo. O uso da ultrassonografia (US) da região cervical incrementou a detecção em 19% a 68% dos indivíduos examinados de maneira aleatória.⁽¹⁾

A detecção incidental de nódulos geralmente pequenos e assintomáticos em exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), além da ultrassonografia (US), solicitados por

motivos muitas vezes não relacionados à tireoide, colaborou para o crescente número de diagnósticos.⁽²⁾

Os nódulos de tireoide podem, frequentemente, estar associados ao hipotireoidismo, hipertireoidismo, compressão de estruturas cervicais adjacentes e problemas estéticos.⁽³⁾

Um aspecto fundamental na avaliação clínica de um NT reside na necessidade de se excluir câncer de tireoide, que pode ocorrer em 7% a 15% dos nódulos, dependendo de idade, sexo, história prévia de exposição à radiação, história familiar de câncer de tireoide, dentre outros fatores.⁽¹⁾

A necessidade de intervenção cirúrgica nos portadores de nódulos benignos é reduzida por meio de uma adequada avaliação clínica, com ênfase na anamnese, exame físico e na ordenada solicitação dos exames complementares, evitando tratamentos desnecessários e suas complicações.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO^(1,4,5)

O diagnóstico clínico inicia-se na anamnese e exame físico, com ênfase na palpação da tireoide e linfonodos cervicais.

No exame clínico, o nódulo pode ser detectado quando maior do que 1cm e anterior. O exame de imagem, como a ultrassonografia de tireoide, pode detectar nódulos menores do que 1cm.

A história clínica consiste em relevante fator a ser avaliado. Dentre os principais

fatores que podem sugerir um risco aumentado de malignidade, destacamos:

- Sexo: masculino (risco 2 vezes maior).
- Idade: crianças e idosos (70 anos).
- Sintomas locais: nódulos de crescimento rápido ou volumoso, sintomas compressivos, nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel associado à paralisia ipsilateral de corda vocal ou linfonodomegalia cervical.
- História familiar (parente de primeiro grau) de câncer de tireoide, especialmente se 2 ou mais membros afetados, no caso de carcinoma diferenciado de tireoide.
- Histórico de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, síndrome de Cowden, síndrome de Pendren, síndrome de Werner, complexo de Carney e polipose adenomatosa familiar.
- Radioterapia prévia de cabeça ou pescoço.
- Diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial.
- Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET CT (Tomografia por emissão de pósitrons) em pacientes oncológicos.

EXAMES COMPLEMENTARES

A avaliação de exames complementares tem início com os seguintes exames:

i) Exames Laboratoriais

TSH, T4 livre e T3.

Anticorpo antiperoxidase e anticorpo antitireoglobulina a fim de verificar

possibilidade de nodulações da tireoidite autoimune ou associação com a mesma.

Calcitonina: na suspeita de carcinoma medular de tireoide.

Outros exames laboratoriais como tireoglobulina não são recomendados para avaliação inicial de nódulos.

Conduta conforme nível de TSH:

Se o TSH estiver baixo ou no limite inferior da normalidade, indicando hipertireoidismo ou hipertireoidismo subclínico, existe a possibilidade do nódulo ser hiperfuncionante.

Neste caso deve-se solicitar cintilografia de tireoide. Se o nódulo for confirmado como hipercaptante, proceder manejo para nódulo tireoideano tóxico.

Se o nódulo for normo ou hipocaptante na cintilografia, solicitar punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

Caso o TSH esteja normal ou elevado e o nódulo preencha o critério para punção, solicitar PAAF.

Pacientes com TSH elevado devem realizar investigação adicional para hipotireoidismo.

ii) US cervical

A US constitui um excelente método para detecção de nódulos tireoideanos, com sensibilidade de aproximadamente 95%, superior a outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).⁽⁶⁾

Dentre as análises decorrentes da US podemos destacar: a avaliação do tamanho

Tabela 1

Característica do nódulo ou do histórico do paciente ou do risco de malignidade⁽⁴⁾

Característica do nódulo ou história do paciente	Risco aumentado de malignidade
Altura > largura	> 10.0x
Halo ausente	> 07.0x
Presença de microcalcificações ou margens irregulares	> 06.0x
Hipoecogenicidade ou sólido	> 05.0x
Vascularização intranodular	> 03.0x
História familiar de carcinoma tireoideano	> 02.0x
Nódulo > 4cm	> 01.6x
Nódulo único	> 01.4x
História de irradiação de cabeça e pescoço	> 01.3x
Sexo masculino	> 01.2x

do nódulo, sua composição e características, linfonodos suspeitos na região cervical, compressão ou invasão de estruturas cervicais adjacentes.

A US é utilizada para procedimentos diagnósticos como a punção aspirativa por agulha fina, procedimentos terapêuticos (aspiração de cistos, injeção de etanol, terapia com laser) e monitoramento do crescimento do nódulo.^(5,6)

A principal desvantagem da US é o fato de ser um exame que depende da capacitação do operador e apresentar considerável variação entre examinadores. Como qualidade, destaca-se a sua acessibilidade, ser custo-efetiva e não invasiva, constituindo-se em exame indispensável na avaliação do nódulo tireoidiano.⁽⁷⁾

Alguns achados detectados pela US são associados a nódulos benignos, como nódulos puramente císticos e nódulos de aspecto “espongiforme” (assim definidos quando ocupam mais de 50% do volume do nódulo e é composto por microcistos), raramente são malignos (risco menor que 2%).⁽²⁾

Por outro lado, nota-se maior risco de malignidade em nódulos de natureza sólida, hipoecogenicidade acentuada, margens irregulares ou microlobuladas, microcalcificações, diâmetro anteroposterior maior que o transversal, vascularização predominante ou exclusivamente central ao Doppler, linfonodos cervicais com características suspeitas. A Figura 1 indica os achados ultrassonográficos conforme fatores sugestivos de malignidade.

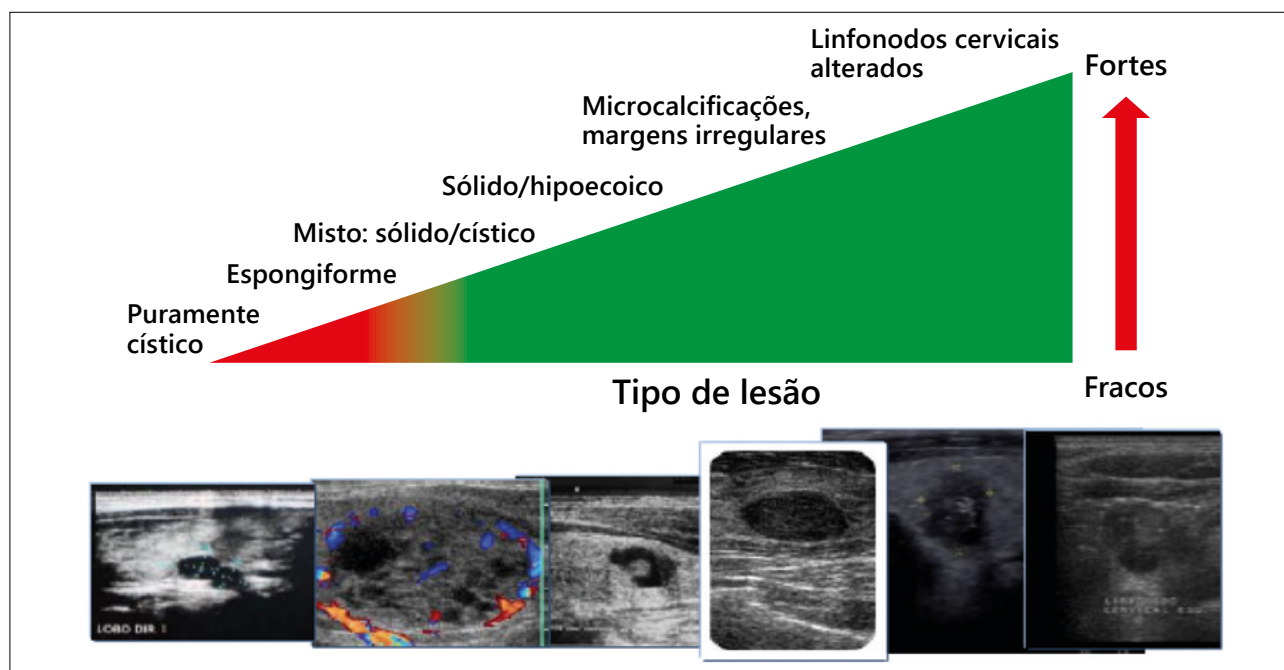


Figura 1

US de tireoide: Fatores sugestivos de malignidade.

Em 2017, numa tentativa de reduzir as variações e diferentes interpretações da US de tireoide, o Colégio Americano de Cirurgiões propôs um sistema de categorização de características ultrassonográficas em nódulo da tireoide: o Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) (Tabela 2).^(7,8)

O TI-RADS também é considerado um guia para solicitação de PAAF e monitoramento do nódulo de tireoide baseado

exclusivamente no aspecto ultrassono- gráfico do nódulo.⁽⁹⁾

iii) Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

A punção aspirativa por agulha fina consiste no melhor método para diferenciar lesões benignas das malignas. Deve ser realizada em todos os nódulos > 1cm ou ≤ 1cm com características suspeitas à US (Tabela 3).

Tabela 2

Classificação TI-RADS

	Pontos	Risco de malignidade (%)	Tamanho do nódulo para indicar PAAF (cm)
TR1/benigno	0	0,3	PAAF não indicada
TR2/baixa suspeição	2	1,5	PAAF não indicada
TR3/levemente suspeito	3	4,8	2,5
TR4/moderadamente suspeito	4 a 6	9,1	1,5
TR5/altamente suspeito	7 ou mais	35	1,0

Tabela 3

Indicações da PAAF em pacientes com NT (exceto hipercaptante ou cístico)⁽⁴⁾

Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
< 5mm	Não indicada
≥ 5mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US*
≥ 10mm	Nódulo hipoeicoico
≥ 15mm	Nódulo sólido iso ou hipereicoico**
≥ 20mm	Nódulo complexo ou espongiforme**
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito na US	PAAF do linfonodo

* Para nódulo < 10mm, sem invasão aparente ou linfonodos suspeitos, o acompanhamento com US é realizado, adiando-se a PAAF quando este limite for ultrapassado ou alteração na US com aspecto suspeito.

** Mesmo sem achados suspeitos na US.

Os nódulos com menos de 1,0cm de diâmetro devem ser puncionados quando apresentarem microcarcinomas papilíferos, localizados adjacentes à cápsula da tireoide, mesmo muito pequenos, assim como quando apresentarem extensão extratireoidiana. Portanto, nódulos com menos de 1,0cm de diâmetro, com características ultrassono-gráficas suspeitas, devem ser puncionados se localizados no istmo, próximo ao nervo laríngeo recorrente ou na presença de linfonodos atípicos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Para o diagnóstico citopatológico também utilizamos o sistema Bethesda para classificação dos nódulos de tireoide:^(13,14)

- BI (Bethesda categoria I): material insatisfatório.
- BII (Bethesda categoria II): nódulo benigno: bócio colóide, nódulo hiperplásico, tireoidite linfocítica.

- BIII (Bethesda categoria III): atipia (ou lesão folicular) de significado indeterminado.
- BIV (Bethesda categoria IV): neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular.
- BV (Bethesda categoria V): suspeito para malignidade.
- BVI (Bethesda categoria VI): maligno (Tabela 4).

iv) Cintilografia

Na presença de hipertireoidismo e TSH suprimido, o mapeamento com radionuclídeos de nódulos tireoidianos é importante para indicar se o nódulo é hiperfuncionante (quente). O nódulo hiperfuncionante, com ou sem supressão extranodular, é quase sempre benigno, enquanto o nódulo não funcionante, que representa 90% dos nódulos, tem risco de 10% de ser maligno (Figura 2).

Tabela 4

Resultados da PAAF⁽⁵⁾

Categoria Diagnóstica: Sistema Bethesda	Risco de Malignidade	Recomendações
Insatisfatório (BI)	1-4%	Repetir PAAF c/ US
Benigno (BII)	0-3%	Seguimento
Atipia (ou lesão folicular) de significado indeterminado (BIII)	5-15%	Repetir PAAF em 3m: se PAAF persistir com atipia: considerar cirurgia
Neoplasia folicular (ou de células de Hürthle) (BIV)		
Suspeito p/ malignidade (BV)	60-75%	Tireoidectomia total/lobectomia
Maligno (BVI)	97-99%	Tireoidectomia total

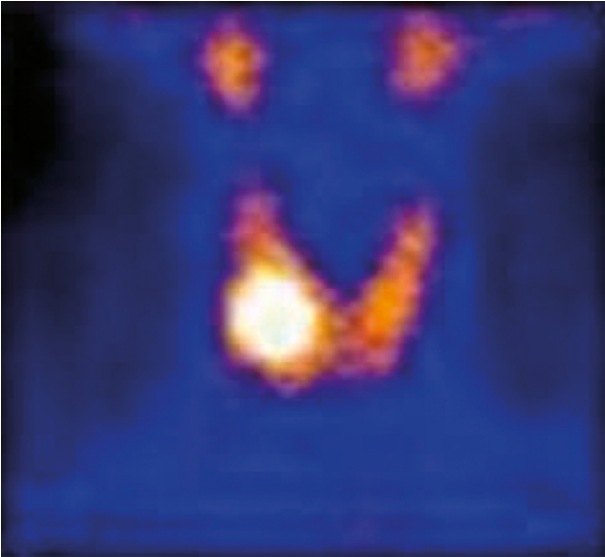


Figura 2

Exemplo de imagem de NT hiperfuncionante

O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) ou pertecnato de Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Radioisótopos iodados são captados e organificados pela glândula, sendo preferidos para realizar o exame, uma vez que 3% a 8% dos nódulos que parecem ser funcionantes ao mapeamento com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ não o são quando mapeados com iodo radioativo. Por outro lado, fica demonstrado que utilizar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para separar nódulos malignos de benignos apresenta 84,4%, 95,4% e 93,3% de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente.

Além da indicação para a detecção de nódulos hiperfuncionantes, o mapeamento está indicado na determinação do status funcional de um nódulo cuja PAAF foi consistente com o diagnóstico de neoplasia

folicular, objetivando a detecção de um nódulo quente (provável adenoma folicular), bem como na diferenciação dos nódulos, em um bócio multinodular.

A cintilografia é útil para definir o diagnóstico de nódulo hiperfuncionante, mas não tem valor diagnóstico para distinguir malignidade e benignidade do nódulo.

v) Estudos moleculares e genéticos

Uma outra modalidade de exame complementar consiste no estudo genético. Os avanços no conhecimento da genética e o desenvolvimento das técnicas de sequenciamento do DNA permitiram o desenvolvimento de testes moleculares os quais podem auxiliar em casos de citopatologias indeterminadas, como Bethesda III e IV, levando a uma redução do número de tireoidectomias diagnósticas.⁽¹⁵⁾

Além disso, os estudos genéticos fornecem informações sobre prognóstico na avaliação pré-operatória, possibilitando melhor planejamento cirúrgico.⁽²⁾

A título de exemplo, a pesquisa da proteína galectina-3, HBME-1 e da Citoqueratina-19 consiste em marcadores de malignidade e serve para a diferenciação de neoplasias da linhagem folicular. Notadamente, trata-se de um exame não solicitado de rotina devido à baixa sensibilidade. (S: 78% e E: 91%).

A positividade da calcitonina, da cromogranina A e da sinaptofisina é sugestiva de carcinoma medular da tireoide.

OBS: A coloração citológica vermelho Congo pode ser ainda empregada na suspeita de carcinoma medular.

TRATAMENTO (FIGURAS 3 E 4)

Consideram-se cirúrgicos os casos: com Bethesda IV (principalmente se nódulos grandes e hipocaptantes à cintilografia de tireoide com ¹³¹I); nódulos cuja repunção

mantve-se Bethesda I ou III e têm mais de 2cm, ou há suspeita clínica ou à US; todos os casos com Bethesda V e VI.

Os casos benignos são acompanhados com US Doppler a cada 6 a 24 meses, dependendo do número de avaliações já realizadas e de mudança no volume do nódulo.

Importante ressaltar a respeito da nova modalidade terapêutica para NT benigno,

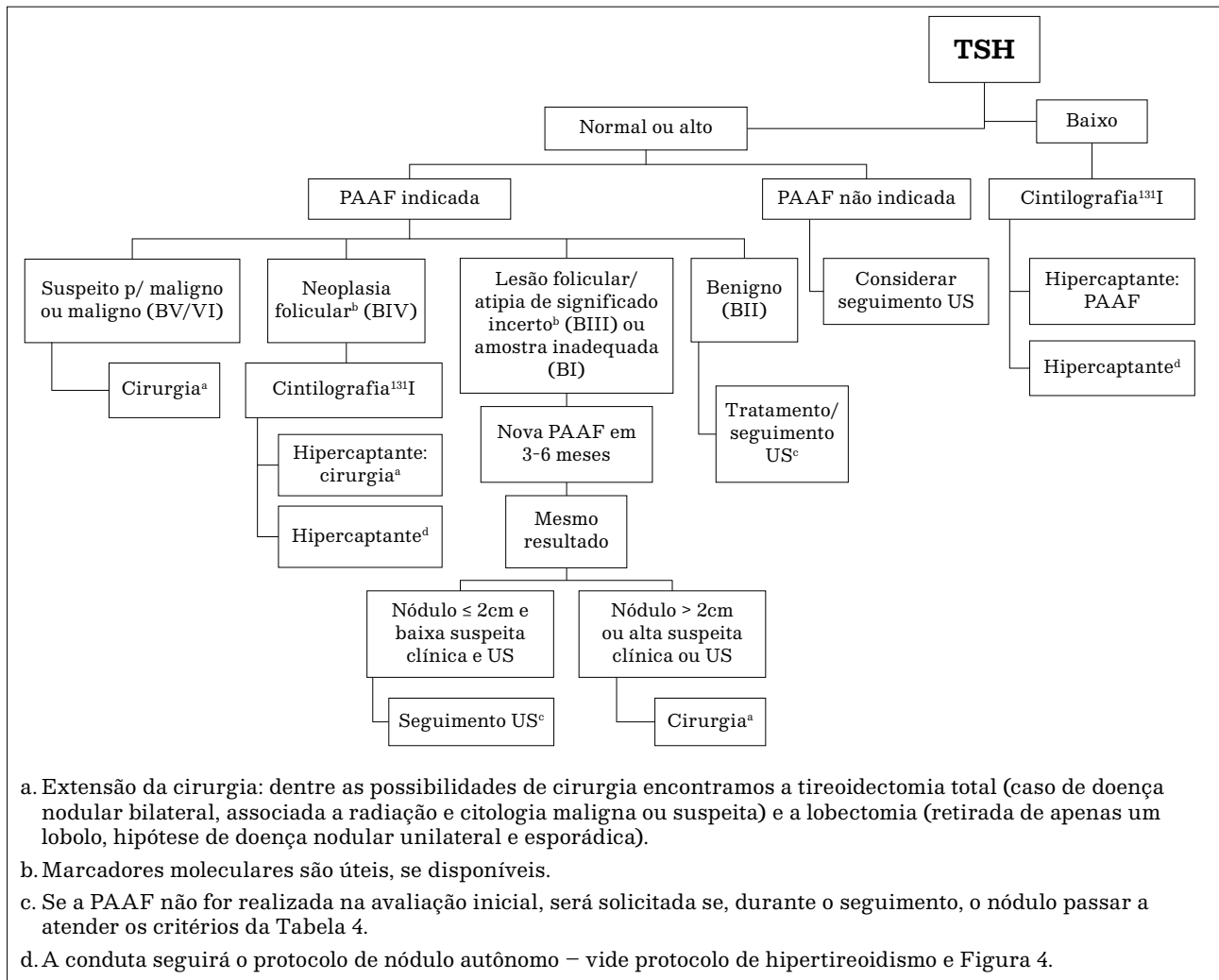


Figura 3

Fluxograma de avaliação de nódulo tireoidiano (exceto gestantes)⁽³⁾

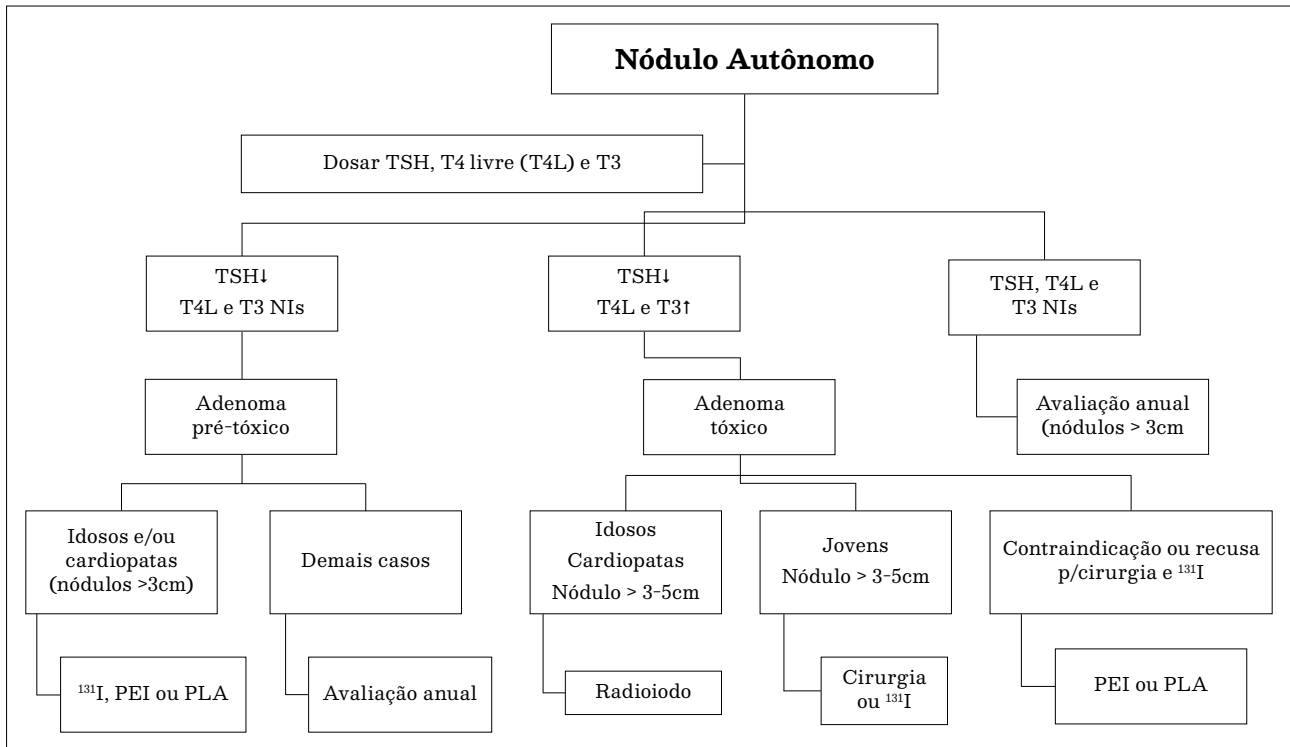


Figura 4

Fluxograma para manuseio do bócio nodular tóxico⁽¹⁷⁾

a radioablação. Caracterizada como uma verdadeira inovação, trata-se de um procedimento minimamente invasivo (apenas um furo de agulha) por radiofrequência que permite reduzir em cerca de 80% o tamanho e o volume do nódulo, preservando a função da glândula e reduzindo sintomas causados pelo NT.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

O nódulo de tireoide consiste em uma patologia frequente na sociedade moderna,

tendo sua abordagem alterada drasticamente nas últimas décadas, em grande parte em razão do avanço nos métodos de imagem, em especial a US com doppler colorido e a PAAF.

Na avaliação do nódulo de tireoide precisamos atentar para a relevância da semiologia através de uma anamnese e exame físico detalhados, assim como na solicitação ordenada dos métodos complementares citados, os quais nortearão a melhor opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–142.
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Jama*. 2018;319(9):914–24.
3. Muratli A, Erdogan N, Sevim S, Unal I, Akyuz S. Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *J Cytol*. 2014;31(2):73–8.
4. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240–64.
5. Ridgway EC. Clinical Evaluation of Solitary Thyroid Nodules. In: Werner and Ingbar's. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, 7th, Philadelphia: Lippincott-Raven, cap.83, 966-972,1996.
6. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011;260(3):892–9.
7. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
8. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(12):1272–9.
9. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.
10. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract*. 2016;22(Supplement 1):1–60.
11. Cohen RN, Davis AM. Management of Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Jama*. 2017;317(4):434.
12. Lee YH, Baek JH, Jung SL, Kwak JY, Kim JH, Shin JH. Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):391–401.
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
14. Poller DN, Baloch ZW, Fadda G, Johnson SJ, Bongiovanni M, Pontecorvi A, et al. Thyroid FNA: New classifications and new interpretations. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(7):457–66.
15. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054–67.
16. Schlumberger M, Martin-Jean, Filetti S., Hay ID. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. ed. 11. Philadelphia: Saunders Elsevier; cap.13; 411-442, 2008.
17. Vaisman M, Vaisman F, Teixeira PFS. Manuseio do Bócio Uni e Multinodular Tóxico. In: *Vilar L. Endocrinologia Clínica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; cap. 30, p. 339-46, 2013.

Febre de origem obscura em portador de Neurofibromatose tipo 1 e doença de Crohn

Fever of unknown origin in a patient with type 1 Neurofibromatosis and Crohn's disease

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Marta Carvalho Galvão

Professora de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM)
Médica Radiologista do Hospital Federal da Lagoa-RJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia
Mestre em Radiologia pela UFRJ

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ – CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

O avanço da Medicina Nuclear nos últimos anos vem trazendo perspectivas inovadoras tanto na área diagnóstica como na terapêutica, incorporando à prática clínica novas e distintas técnicas, capazes de auxiliar em diagnósticos cada vez mais precoces, que por sua vez possibilitam iniciar tratamentos mais precisos, gerando desfechos clínicos favoráveis. Desse modo, a cintilografia com ^{99m}Tc-leucócitos polimorfonucleares marcados tem sido útil na localização de processos inflamatórios/infecciosos, tendo importante papel em diversas áreas, elucidando situações clínicas até então desafiadoras. Nosso objetivo, através da descrição de um paciente com doença de Crohn, neurofibromatose tipo 1 e febre de origem obscura, é demonstrar a importância dos métodos complementares, em especial os leucócitos marcados, na elucidação diagnóstica precoce, permitindo uma melhor e decisiva qualificação da prática médica.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1, doença de Crohn, doença de Von Recklinghausen.

ABSTRACT

The advance of Nuclear Medicine in recent years has brought perspectives innovative in both the diagnostic and therapeutic areas, incorporating the clinical practice new and different techniques, capable of assisting in diagnoses increasingly precocious, which in turn make it possible to start treatments more accurate, generating favorable clinical outcomes. Thus, the scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled polymorphonuclear leukocytes has been useful in localizing inflammatory/infectious processes, playing an important role in several areas, elucidating previously challenging clinical situations. Our goal, through the description of a patient with Crohn's disease, neurofibromatosis type I and fever of obscure origin, is to demonstrate the importance of complementary methods, especially marked leukocytes, in early diagnostic elucidation, allowing for a better and decisive qualification of medical practice.

Keywords: Neurofibromatosis type I, Crohn's disease; von Recklinghausen's disease.

RELATO DE CASO

Identificação

Paciente P.F.B., masculino, 35 anos, branco, solteiro, jornalista, natural e procedente do Rio de Janeiro.

Queixa Principal

Diarreia e enterorragia.

História da Doença Atual

Há oito meses, dor abdominal tipo cólica, intensa, associada à diarreia com frequência acima de seis episódios por dia, com fezes de predomínio líquido, não alteradas pela ingesta alimentar ou pelo jejum, e com presença episódica de sangue vivo associado. Evoluiu com perda ponderal de, pelo menos, 4kg desde o início do quadro, além de sudorese noturna, náusea e vômitos.

História Patológica Progressiva

Neurofibromatose tipo 1 diagnosticada ainda na infância, evoluiu com hipertensão intracraniana aos cinco anos, sendo instituída derivação ventrículo-peritoneal (DVP). Com quinze anos, apresentou episódio de peritonite secundária à DVP, tendo sido realizada apendicectomia, sem melhora. Desenvolveu cisto liquórico retroperitoneal, sendo necessária drenagem cirúrgica. Introduzida nova modalidade de drenagem valvulada, ventrículo atrial, seguida de sepse. Realizado novo sistema de drenagem ventrículo-peritoneal, com sucesso.

História Psicossocial

Nega antecedentes de etilismo e tabagismo.

História Familiar

Pais não apresentam neurofibromatose tipo 1. Vários membros familiares maternos com antecedentes de câncer.

Exame Físico

Hidrocefalia, hidratado, hipocorado (+/4+), anictérico, acianótico, manchas café com leite (> 6) com mais de 1,5cm em seu maior diâmetro, inúmeros neurofibromas palpáveis em cabeça, pescoço, parede torácica e abdominal. Peso: 66kg.

- Sinais Vitais: PA: 110 x 75 mmHg, FC: 64 bpm, Tax: 36,4°C, FR: 16 irpm
- Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, pequeno sopro (prolapso de válvula mitral).
- Aparelho respiratório: murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios.
- Abdome: atípico, depressível, timpânico, peristáltico, doloroso à palpação em quadrante inferior direito. Presença de inúmeras cicatrizes. Percepção, à palpação superficial, do cateter ventrículo-peritoneal. Sem sinais de irritação peritoneal.

EVOLUÇÃO

Análise sérica inicial evidenciou anemia microcítica e hipocrômica: hemácias 3.850.000, hemoglobina 10,8g/dL, hematócrito 33%. PCR 3,2 (valor de referência: até 0,5), VHS 38mm na primeira hora. Sem outras alterações laboratoriais relevantes. Pesquisa de agentes infecciosos/parasitas nas fezes negativa.

Solicitada colonoscopia, a qual não alcançou o íleo. Exame endoscopicamente

normal, com biópsia inespecífica. Endoscopia digestiva alta mostrou apenas pequena hérnia de hiato.

Realizada nova colonoscopia, sendo descrita lesão de aspecto inflamatório ulcerada em íleo e válvula ileocecal, além de perda do padrão vascular e edema em cólon, na altura do ângulo hepático. Presença de pequeno pólipó retal (Figuras 1 a 5 – primeira consulta de nossa equipe). Diante do processo agudo inflamatório em atividade, interrogou-se doença de Crohn ou tuberculose intestinal. Análise histopatológica revisada por quatro laboratórios

foi inconclusiva, demonstrando apenas ausência de malignidade e presença de reação inflamatória.

Frente à indefinição dos laudos colonoscópicos, foi solicitada enterografia por TC, que revelou espessamento parietal contínuo do íleo distal (Figura 6), com redução do calibre e da luz, e que se estende à válvula ileocecal. Evidenciou ainda um discreto ingurgitamento dos vasos mesentéricos (Figura 7), com pequena infiltração da gordura mesentérica. Demais segmentos intestinais com calibre, distensibilidade e espessura parietal dentro da normalidade.

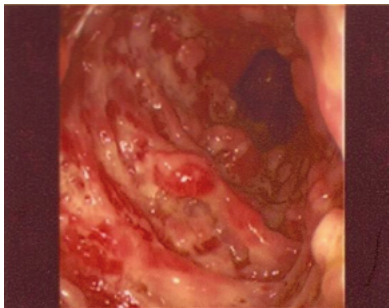


Figura 1
Íleo terminal

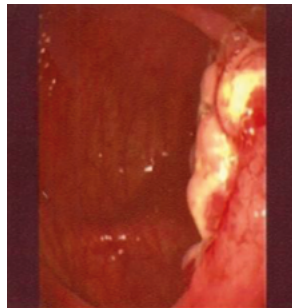


Figura 2
Válvula ileocecal

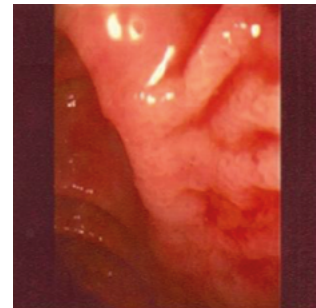


Figura 3
Ângulo hepático

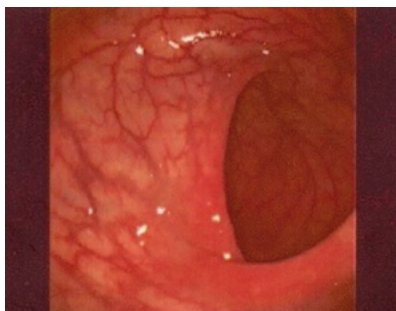


Figura 4
Reto

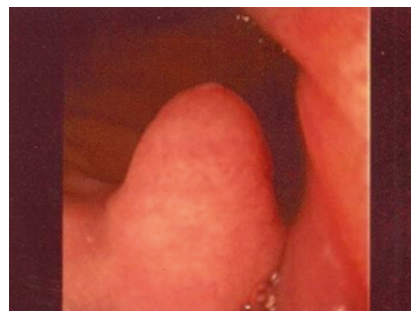


Figura 5
Pequeno pólipó retal



Figura 6

Espessamento parietal do íleo distal



Figura 7

Ingurgitamento dos vasos mesentéricos

Observou-se ainda espessamento das raízes do plexo lombo-sacro, com múltiplas formações nodulares distribuídas nos planos músculo-adiposos do abdome, compatíveis com neurofibromas.

Após três meses desde o último exame endoscópico, feita nova colonoscopia, cuja presença de mucosa muito friável, granulosa, com aspecto de “calçamento em pé de moleque”, que se estende até a válvula ileocecal, aventou-se novamente as hipóteses de doença de Crohn ou, menos provável, tuberculose intestinal.

Amostras colhidas para análise microscópica evidenciaram a existência de áreas ulceradas, recobertas por abundante material necrótico fibrino-leucocitário, confirmando através do histopatológico (granuloma não caseoso) doença de Crohn.

Diante do diagnóstico de doença de Crohn ileal, iniciou-se prednisona 40mg/dia, com boa resposta clínica, por 30 dias. Ao final do desmame, introduzimos

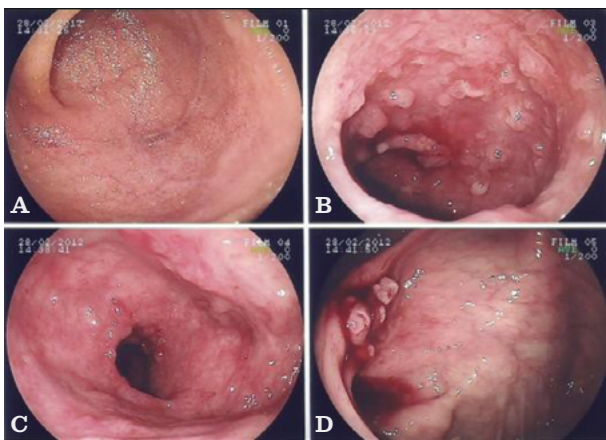
budesonida 3mg, 8/8h, porém paciente cursou com náusea e vômitos, sendo então suspensa. Reintroduzimos prednisona 10mg/dia e começamos azatioprina 150mg/dia, no entanto paciente apresentou elevação das enzimas hepáticas e pancreáticas acima de três vezes o limite superior da normalidade, sendo suspenso o imunossupressor. Associamos então mesalazina 1200mg, 3x/dia.

O desejo de usar um anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe) conflita-se com a pouca experiência no emprego dessa classe de fármacos em pacientes com neurofibromatose tipo 1. No entanto, como o paciente vinha se mantendo sintomático e nova colonoscopia mostrou persistência de lesão ileal, optou-se por iniciar infliximabe 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas.

Paciente evoluiu satisfatoriamente, com perceptível melhora do quadro clínico, ganho ponderal e retorno às funções laborativas. Realizou nova colonoscopia de controle, sendo identificável à macroscopia aspecto

de mucosa compatível com seu diagnóstico e boa resposta terapêutica. Mucosa ileal apresentando melhora de atividade inflamatória acentuada (vários pseudopólipos e nodularidade), mas que no momento se encontrava em remissão (Figuras 8 a 11). Biópsia e histologia confirmam o achado macroscópico. Seguiu em vigilância clínica, assintomático.

Após um ano em uso de biológico e periodicamente avaliado, paciente retorna ao serviço queixando-se de febre alta persistente (39°C), astenia, hiporexia, e apresentando queda do estado geral com hipotensão, taquicardia e confusão mental, sinais compatíveis com provável sepse. Suspenso biológico, iniciadas medidas de ressuscitação volêmica, colhidas hemoculturas, aplicada primeira dose de antibiótico empiricamente (meropenem).



Figuras 8 a 11

- A. Íleo proximal com leve aplanamento
- B. Íleo com aplanamento e nodularidade
- C. Íleo com aplanamento e modularidade
- D. Ceco e válvula “pseudopolipoide”

Solicitado rastreio infeccioso, sérico e de imagem, que detectou infecção vigente, porém tomografias de crânio, seios da face, tórax e abdome dentro dos limites da normalidade para o paciente. Ecocardiografia transesofágica sem anormalidades. Frente ao quadro infeccioso de origem desconhecida, se interrogava se haveria recidiva da doença de Crohn ou uma nova situação clínica. Foi solicitada uma cintilografia com leucócitos marcados, que localizou o foco como sendo a ponta do cateter de derivação ventrículo-peritoneal (Figuras 12 e 13). Cateter foi então substituído cirurgicamente e o paciente reagiu bem ao tratamento, se restabelecendo prontamente. Hemoculturas já colhidas mostraram-se positivas, com identificação de *Escherichia coli* nas três amostras.

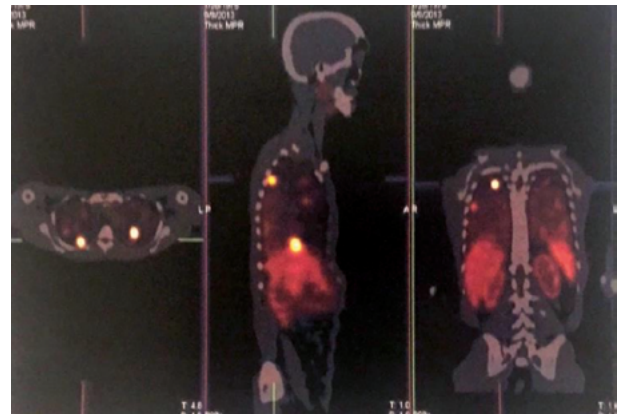


Figura 12

As imagens cintilográficas demonstram acúmulo do radio traçador e em região temporal esquerda e na região abdominal em hipogástrico e flanco esquerdo na projeção da derivação ventrículo-peritoneal. Nos demais sítios corporais demonstram acúmulo e eliminação do radio traçador pelos seus sítios de biodistribuição fisiológicos.

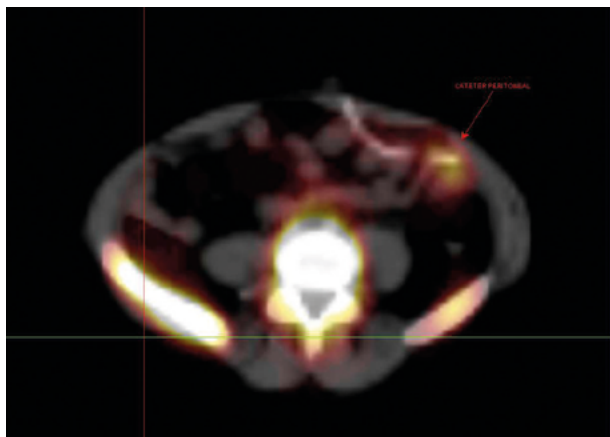


Figura 13

Acúmulo do radiotraçador em hipogástrico, na projeção do cateter de derivação ventrículo-peritoneal.

O sucesso da conduta clínica perante o diagnóstico de sepse depende, em grande parte, do rápido manejo e terapêutica eficaz. Sendo assim, o auxílio da cintilografia com leucócitos marcados foi determinante para o desfecho clínico positivo neste caso.

DISCUSSÃO

O primeiro diagnóstico que fica evidente ao exame físico é de neurofibromatose tipo 1 (ou doença de Von Recklinghausen), doença genética autossômica dominante, caracterizada pela mutação no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17q11.2 e incidência de 1/3000 indivíduos.

Os critérios diagnósticos de NF-1 são: seis ou mais manchas café-com-leite com seu maior diâmetro superior a 0,5cm, em indivíduos pré-púberes e superior a 1,5cm em indivíduos pós-púberes, efélides na região axilar ou inguinal, glioma óptico,

dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um ou mais plexiforme, dois ou mais nódulos de Lisch (hamartoma melanocítico de íris), uma peculiar lesão óssea, como displasia da asa do esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos (com ou sem pseudoartrose) e parente de primeiro grau com o critério diagnóstico citado. A presença de dois ou mais desses critérios fecha o diagnóstico de NF-1.

Paciente com diarreia crônica sangüinolenta, apesar de poder ser secundária a infecções bacterianas e, portanto, deve ser investigado para *C. difficile*, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis* e outras, a principal hipótese diagnóstica para essa forma de apresentação deve se concentrar nas doenças inflamatórias intestinais, crescentes em nosso meio.

Doença de Crohn e retocolite ulcerativa, intituladas doenças inflamatórias intestinais (DII), são doenças crônicas, com períodos de remissão e episódios de exacerbação, definidas pela presença de um processo inflamatório crônico e complexo do trato gastrointestinal. A hipótese mais aceita acerca da etiopatogenia das DII considera uma interação multifatorial entre componentes genéticos de predisposição, microbiota intestinal, fatores ambientais, dieta, medicamentos, fumo em conjunto com as respostas imunitárias do próprio indivíduo. Possuem uma série de características clínicas que as distinguem entre si, porém algumas vezes essa diferenciação

não é tão simples, sendo necessário valer-se de procedimentos de imagem, endoscópicos e histopatológicos, conforme o caso aqui apresentado. Em linhas gerais, a doença de Crohn, apesar de ser dita doença inflamatória intestinal, pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, da boca ao ânus. O processo inflamatório é caracteristicamente transmural, lesando não apenas a mucosa, mas acometendo até a serosa, e salteado, com áreas sadias entremeadas por áreas doentes. Comumente as úlceras são profundas, podendo dar origem a trajetos fistulosos e, quando cicatrizam, geram deformidades que podem causar diferentes graus de estenose. Sua localização anatômica preferencial situa-se junto à transição ileocecal, como visto na presente apresentação. Em contrapartida, a retocolite ulcerativa acomete o reto em praticamente todos os doentes, podendo se estender a um segmento ou todo o cólon, com um processo inflamatório contínuo e uniforme, restrito à mucosa. Não costuma fistulizar.

Considerando os dados clínicos, endoscópicos e histopatológicos do paciente em questão, considera-se a hipótese diagnóstica de doença de Crohn.

Quando a doença de Crohn exhibe seus aspectos endoscópicos e histopatológicos clássicos, o diagnóstico é facilmente dado pelo endoscopista e pelo patologista. No entanto, algumas vezes, na prática clínica diária, nos deparamos com situações desafiadoras, como foi descrito no caso.

Por vezes o exame não é completado por tamanha inflamação que dificulta a passagem do videocolonoscópio, ou, quando da análise dos fragmentos para biópsia, nem todos os padrões são observados, sendo por isso necessária uma justa correlação com os dados clínicos e endoscópicos. Neste caso, a confirmação etiológica se impõe, pois o mais importante diagnóstico diferencial, tuberculose intestinal, contraindica o uso dos medicamentos aplicáveis na doença de Crohn.

Em relação ao tratamento prescrito, os corticosteroides são medicamentos com potente efeito anti-inflamatório e rápido início de ação, o que é muito apreciado na fase aguda da doença, atuando na redução dos sintomas. No entanto, devido aos seus importantes efeitos adversos, não são uma boa opção durante o tratamento de manutenção, devendo ser empregados como ponte para este. A budesonida oral possui ação preferencial no íleo distal, sendo útil para a doença de Crohn leve e moderada desse segmento. No entanto, como corticoide, apesar de realizar menor supressão adrenal que a prednisona, também não é recomendada para o tratamento de manutenção. A azatioprina, fármaco da classe dos imunossuppressores, é um pró-fármaco rapidamente convertido em 6-mercaptopurina nas hemácias e nos tecidos. Seu início de ação é lento, com melhora clínica iniciando apenas em torno da 3^a ou 4^a semana de uso contínuo. Seus efeitos sistêmicos exigem

atenção médica, principalmente mielotoxicidade, pancreatite, hepatotoxicidade e, quando associada aos corticosteroides, aumenta o risco de infecção.

Devido aos efeitos adversos manifestados pelo paciente com o uso de tais fármacos e diante da permanência dos sintomas e das lesões ileais observadas endoscopicamente, optou-se por iniciar, após avaliação sorológica, atualização vacinal e a realização de radiografia de tórax, PPD e IGRA (Interferon Gamma Release Assay) para controle de tuberculose latente, terapia biológica com infliximabe na dose de 5mg/kg. Paciente obteve uma grande melhora clínica, endoscópica, histológica e em sua qualidade de vida com o início dessa terapia, sem manifestar qualquer alteração da neurofibromatose.

O principal diagnóstico diferencial aventado foi tuberculose intestinal. A tuberculose pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, porém existe uma predominância pela válvula ileocecal, íleo terminal e ceco, o que ocorre em até 90% dos casos. Os achados de imagem mais comuns são espessamento parietal, que pode ser simétrico ou assimétrico, espessamento mesentérico e linfonodomegalias. Em relação aos sintomas, estes são inespecíficos, e podem incluir diarreia, dor abdominal, episódios de febre e perda ponderal. A forma intestinal primária da tuberculose resulta da colonização dos linfonodos mesentéricos durante a fase bacterêmica da tuberculose pulmonar. Estes focos permanecem latentes, podendo ser ativados em condições

de baixa imunidade, o que poderia estar ocorrendo com o uso de imunossupressores. Já a secundária é causada pela ingestão de muco contaminado. Em ambas as formas, primária e secundária, as bactérias se alojam na mucosa e no tecido linfoide das proximidades, estimulando uma intensa reação inflamatória. O calçamento em “pé de moleque” e granuloma *não* caseoso foram decisivos na confirmação do diagnóstico de doença de Crohn, corroborados por um PPD e IGRA negativos.

A febre de origem obscura em pacientes em uso de biológico é condição extremamente grave, pois as doenças infecciosas, bacterianas e micobacterianas podem disseminar-se, levando à falência múltipla de órgãos e ao óbito. A identificação do foco infeccioso, com o advento da cintilografia com leucócitos marcados, foi decisiva.

Na realização do exame cintilografia com leucócitos marcados são colhidos 50mL de sangue e separados, por centrifugação, os leucócitos. Posteriormente a este processo de separação, os leucócitos recebem a marcação com o ^{99m}Tecnécio-Hexametilpropilenoaminoxina (HMPAO) e são administrados por veia periférica no paciente. Na circulação, vão localizar os processos infecciosos/inflamatórios nos quais a resposta se dá predominantemente pelos granulócitos. Após a administração dos leucócitos marcados serão realizadas imagens de varredura do corpo inteiro e tomográficas (SPECT-CT) dos locais de interesse com 1 hora e 4 horas de intervalo.

Trata-se, pois, de um adulto jovem com neurofibromatose tipo 1 com a incomum concomitância de doença de Crohn, em uso de biológico. A decisão pelo uso da terapia biológica deu-se após análise crítica cuidadosa, pesando-se as consequências desses fármacos na neurofibromatose tipo 1, ainda não estudadas e desconhecidas. Consultou-se centros de excelência em ambas as doenças e as vivências também foram ínfimas.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico mostra então uma associação incomum, que é a doença de Crohn em paciente portador de neurofibromatose tipo 1, combinação de duas condições com forte componente genético, raramente descrita na literatura internacional. Apesar da experiência com sucesso

do uso de biológicos na doença de Crohn neste paciente com neurofibromatose, isso não nos autoriza a indicá-los, mas abre um caminho favorável a estudos futuros, em razão da pouca literatura sobre o tema. Outro dado que podemos inferir é a pouca ocorrência de doença de Crohn no paciente portador de neurofibromatose tipo 1. Isso parece indicar a casualidade do achado, mas não sua inter-relação. No entanto, estudos epidemiológicos futuros também serão necessários. Por último, esta sim uma conclusão efetiva e já consagrada, é a importância da Medicina Nuclear no diagnóstico e terapêutica moderna.

Esperamos que métodos simples e não invasivos como a cintilografia com leucócitos marcados encontrem-se mais disponíveis e acessíveis em nossos hospitais, públicos e privados.

BIBLIOGRAFIA

- Almeida B, Moreira H, Sousa JP, Gomes H, Silva PC, Maia JC. Tuberculose intestinal – um diagnóstico a voltar a considerar. *Rev Port Coloproct* 2011; 8(1): 12-19.
- Cameron EM, Raeburn A, Ford MJ. Neurofibromatosis and inflammatory bowel disease. *Scott Med J* 1989; 34:500-501.
- Fuller e Williams. Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen disease), *Histopathology*, 19: 1-11, 1991.
- Harrison's Principles of Internal Medicine. 19ª edição, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2015.
- Hirbe AC et al. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834-43.
- Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:135-141.
- Michael W. Rabow, Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, *Current - Medical Diagnosis e Treatment*, 57ª edição, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2018.
- Sleisenger & Fordtran. *Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado*, 9ª ed, Elsevier, 2010.
- Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose tipo I: mais comum e grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(4): 394-9.

Triantafillidis JK, Peros G, Merikas E, Malgarinos G, Gikas A. Crohn's disease in a patient with Von Recklinghausen's disease: A rare combination of two disorders with genetic background. *Annals of Gastroenterology*. 2009, 22(2): 119-122.

Vignal C, Singer E, Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Chamaillard M. How NOD2 mutations predispose to Crohn's disease? *Microbes Infect* 2007; 9:658

A revista “Medicina Ciência e Arte”, publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas. São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria do CREMERJ (Praia de Botafogo, 228 - Loja 119B – Botafogo - 22250-145 – Rio de Janeiro, RJ, e-mail: cienciaearte@crm-rj.gov.br), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa, de revisão/atualização, bem como relatos de casos comuns com evolução atípica ou de casos realmente raros, de relevância, a critério do Conselho Editorial.

Normas para publicação

A revista “Medicina Ciência e Arte” adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

Cada artigo deverá ser acompanhado de carta de submissão, assinada por todos os autores, indicando a intenção de publicá-lo na revista “Medicina Ciência e Arte”. Esta carta deve informar que: a) o artigo não foi publicado previamente e não foi submetido para publicação em outra revista; b) todos os autores contribuíram de forma significativa para a informação ou material submetido para publicação; c) os autores não possuem interesse financeiro, direto ou indireto, associado com a publicação do artigo; d) a fonte de recursos extrainstitucionais, especialmente aquela fornecida por companhias comerciais, está indicada. Uma vez aceitos para publicação, os

artigos passarão a ser propriedade da Revista e não poderão ser reproduzidos ou reimpressos total ou parcialmente sem a devida autorização por escrito dos editores.

Conflito de interesses

Qualquer conflito de interesses, principalmente acordo financeiro com companhias cujos produtos são citados no trabalho, deve ser claramente revelado quando o trabalho for encaminhado para revisão. Se aceito, esta informação será publicada no artigo final.

Revisão por Pares

Todos os originais enviados para publicação na “Medicina Ciência e Arte” são submetidos à revisão editorial. Normalmente, cada manuscrito é submetido de forma anônima pelo Editor a 3 Revisores (pelo menos 2). Se o Editor receber revisões conflitantes, o artigo é sempre enviado a 1 ou 2 Revisores adicionais, antes da decisão final do Editor. Se julgado necessário pelo Editor ou pelos Revisores, estudos estatísticos incluídos no manuscrito serão analisados por um especialista da área.

Artigos de revisão, avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico, são, em geral, escritos mediante convite por profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Metanálises estão incluídas nessa categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao conselho editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Os artigos deverão estar escritos em português ou inglês, de acordo com a ortografia oficial.

Os trabalhos deverão ser digitados em espaço duplo, com margens de 3 cm e corpo de letra legível (nº 14, de preferência). Abreviaturas deverão ser evitadas, entretanto, as oficiais poderão ser utilizadas, sendo a primeira menção no texto completa, seguida da abreviatura. Gírias e expressões pouco comuns não são recomendadas. Drogas deverão ser mencionadas pelo nome químico. Na Folha de Rosto de todos os tipos de artigos encaminhados é imprescindível constar o título do artigo em português e inglês, um título curto de até 50 letras, nome dos autores, local de realização do trabalho e até 6 palavras-chave (key words). Um dos autores deve ser designado como Autor Correspondente e ser fornecido o seu endereço completo para correspondência, telefone e e-mail. Se o trabalho for financiado por instituição de pesquisa ou comercial, o nome da instituição deve ser mencionado.

Tipos de Colaboração

Artigos de Revisão e de Atualização

Somente serão aceitos para publicação quando solicitados pelo Corpo Editorial. Artigos de Revisão representam artigos que analisam criticamente os trabalhos mais recentes e de maior importância sobre determinado tópico. Artigos de Atualização representam a experiência e o ponto de vista do autor, reconhecido através de publicações internacionais, como expert em determinado tema. Devem ter Resumo e Palavras-chave.

Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo e Unitermos; 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências.

Figuras/Ilustrações

O número máximo será de 10 (dez) por manuscrito. Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras publicações devem indicar a fonte na legenda, assim como ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para tons de cinza na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Todas as figuras, bem como todas as imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos jpg ou tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida.

Tabelas

Deverão ser numeradas em algarismos arábicos e constar isoladamente em páginas separadas. Cada tabela deverá ter uma legenda. As tabelas deverão ser mencionadas no texto através de algarismos arábicos, e numeradas consecutivamente.

Referências Bibliográficas

Deverão ser numeradas de modo consecutivo, na ordem em que são inicialmente mencionadas

no texto. Identificar as referências no texto através de números arábicos entre parênteses. Não deverá ser incluído material não publicado e comunicações pessoais na lista de referências; se for absolutamente necessário, mencione estas citações no corpo do texto. As citações pessoais devem ser restringidas ao mínimo. Para as abreviaturas dos nomes das revistas, refira-se à "List of Journals Indexed in Index Medicus" (www.nlm.nih.gov). Nas referências deverão constar os nomes de todos os autores. Quando existirem mais de 6 autores, liste os 6 primeiros, seguido de et al. Deverão constar a página inicial e a página final de cada artigo e capítulo de livro. Utilizar o estilo de apresentação de acordo com os exemplos a seguir:

Artigos de Periódicos e Revistas

Paterson RF, Lifshitz DA, Kuo RL, Siqueira Jr TM, Lingeman JE: Shock wave lithotripsy

monotherapy for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:291-301.

Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rossete J: Does ultrastructural morphology of human detrusor smooth muscle cell characterize acute urinary retention? *J Urol.* 2002; 167:1705-9.

Livros: Sabiston DC: *Textbook of Surgery.* Philadelphia, WB Saunders. 1986; vol. 1, p. 25.

Capítulos de Livros: Penn I: Neoplasias in the Allograft Recipient. In: Milford EL (ed.), *Renal Transplantation.* New York, Churchill Livingstone. 1989; pp. 181-95.

A revista se reserva o direito de não aceitar os originais que não estiverem dentro das normas, assim como propor modificações, de acordo com a análise dos Revisores e do Corpo Editorial.



CREMERJ

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

