



MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 3 | 2022

ISSN 2764-7064 (impresa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 3 | 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

Clovis Bersot Munhoz (licenciado)

Primeiro Vice-Presidente

Guilherme Castelliano Nadais

Segunda Vice-Presidente

Célia Regina da Silva

Secretário-Geral

Hélio Fernando de Abreu

Primeiro Secretário

Marcelo Erthal Moreira de Azeredo

Segundo Secretário

Yuri Salles Lutz

Tesoureiro

Luiz Fernando Nunes

Primeiro Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Benjamin Baptista de Almeida

Corregedor

Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre

Vice-Corregedor

Luiz Zamagna

ISSN versão impressa: 2764-7064

ISSN versão online: 2764-7072

A revista está também disponível online:

<https://www.cremelj.org.br/revistasmedicina/>

© 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

06	EDITORIAL/EDITORIAL <i>José Galvão Alves</i>
07	ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES Nova abordagem da fibrose pulmonar idiopática A new approach to idiopathic pulmonary fibrosis <i>Cláudia Henrique da Costa, Mariana Costa Rufino, Rogério Rufino</i>
21	Miocardite aguda: 16 pontos que todo médico deve conhecer Acute myocarditis: 16 topics every physician must know <i>Evandro Tinoco Mesquita, Ana Flávia Malheiros Torbey, Aurea Lucia Alves de A Grippa de Souza</i>
36	Bradiarritmias: do diagnóstico ao tratamento Bradyarrhythmias: from diagnosis to treatment <i>Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Gustavo Vignoli dos Santos, Isabelle Mendes Rodrigues Salomão</i>
49	Doença associada à infecção pelo <i>Clostridioides difficile</i>. Atualização Disease associated with <i>Clostridioides difficile</i> infection. Update <i>Nelson Gonçalves Pereira, Claudio Querido Fortes, Raquel Aitken Soares Mueller</i>
94	Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento Diagnosis and therapeutic strategy in treatment-resistant depression <i>Walter dos Santos Gonçalves, Roseane Dorte Halkjaer Lassen, Jose Carlos Appolinario, Antonio Egidio Nardi</i>
105	Características do paciente alérgico Atopic Constitution Stigmata of the Allergic Patient <i>Luiz Werber-Bandeira, Aderbal Sabra, Thiago Luiz Bandeira, Isabela Mansur Bandeira, Juliana Vasconcelos, Jorge Oliveira, Carla Goulart, Alexandre Monteiro, Flavia Alves, Bruno de Brito Braga, Ana Maria Dias dos Santos, Paula Pessanha Mitre</i>
112	CASO CLÍNICO / CASE REPORT Angina de peito refratária: Transplantar ou não transplantar, eis a questão Refractory angina pectoris: To transplant or not to transplant, that is the question <i>Tayane Vasconcelos Pereira, Ana Luiza Ferreira Sales, Lígia Neres Matos, Alexandre Siciliano Colafranceschi</i>
124	INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

O caminho deve ser diferente

A different path must be drew

José Galvão-Alves | Editor-chefe da Revista Medicina, Ciência e Arte

As lideranças médicas devem alicerçar-se em dois pilares: o comportamento ético e o conhecimento acadêmico. Ambos são indissociáveis, pois de nada valerá um grande conteúdo se não for destinado a ações que tenham por princípio o bem acolher e o atender aquele que sofre e, também, será inoportuno um profissional responsável e dedicado, mas que não domina a ciência médica.

Devemos educar os estudantes de medicina com olhar para essas duas vertentes, estimulando-os a estudar e orientando-os a bem relacionar-se com os pacientes e seus familiares. O médico terá que ter uma formação diversificada em doenças e doentes, capacitando-se a entender o sofrimento alheio, independente de sua origem ou condição social.

A partir dessa perspectiva, o cuidado com o próximo, respeitando-se sua cultura e origem, torna nossos médicos mais humanos e conscientes da importância de seus atos. A formação deveria contemplar um período obrigatório em unidades carentes, onde o convívio com uma realidade distinta da sua poderia ajudá-los a melhor entender o outro, suas diferenças e limites. Da mesma forma, deveriam ser oferecidos estágios obrigatórios em áreas rurais, o que propiciaria familiarização com o homem do campo, seus costumes, cultura e mazelas.

Seis anos de ensino de graduação, mais três a cinco de residência médica em grandes centros, certamente não despertam esses estudantes a buscar o interior do país como opção profissional. O desconhecimento os levará à insegurança, ao receio de não se adaptar e até a uma rejeição da atividade no interior. As escolas médicas deveriam, por lei, “interiorizar” os graduandos sob orientação de preceptores treinados e adaptados à região.

Exigir que médicos procurem localidades onde não existam mínimas condições de atendimento, culturas distantes de sua formação e de seus ideais profissionais é o mesmo que exigir um grau de abnegação que não se deve esperar da imensa maioria; logo, destinando-se ao insucesso.

Devemos fomentar o desejo pelo exercício da medicina no interior, mostrando suas riquezas culturais, seu estilo seguro e tranquilo de vida e fornecendo condições profissionais nas quais médicos, enfermeiras e outros colegas da equipe de saúde se interessem por uma experiência nova, mas não por uma aventura.

Um segundo aspecto, que deveria ser programado numa ação conjunta das Sociedades Médicas, Conselhos Regionais e Secretarias de Saúde, seria a interiorização do conhecimento, em que colegas mais experientes organizariam, periodicamente, cursos e jornadas de atualização em áreas menos atendidas pela educação continuada. Isso evitaria que localidades com poucos médicos não fossem privadas desses eventos e não teriam que se deslocar para os grandes centros para se atualizar.

A saúde é um bem maior, um direito universal, e deve ser tratada com cuidado extremo e atenção especial. Precisamos recuperar a relação afetiva e respeitosa entre médicos e pacientes. A perda de confiança, os interesses mercantilistas e o desprezo aos menos favorecidos têm colocado profissionais de saúde e pacientes em lados opostos. A quem interessa tal desagregação? Por que não conseguimos unir interesses tão óbvios? Talvez estejamos investindo demasiado em questões materiais e nos distanciando da riqueza que envolve uma ação solidária, um ouvido atento e um experiente conselheiro. Imitamos culturas falidas e mesquinhas e esquecemos nossas riquezas e sabedorias. Devemos unir médicos e população, nossos caminhos são os mesmos.

Pegamos o caminho errado. Precisamos ter calma, sensatez e a nobreza para reconhecer e reiniciar.

Nova abordagem da fibrose pulmonar idiopática

A new approach to idiopathic pulmonary fibrosis

Cláudia Henrique da Costa¹

Mariana Costa Rufino²

Rogério Rufino¹

¹ Professores Titulares de Pneumologia e Fisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Cientistas do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Membros da Câmara Técnica de Pneumologia e Cirurgia Torácica do CREMERJ.

² Acadêmica da Faculdade de Medicina de Petrópolis

Correspondência

Rogério Rufino

Avenida Marechal Rondon, 381 - Policlínica Piquet Carneiro
Rio de Janeiro – RJ CEP: 20950-000
E-mail: rrufino.uerj@gmail.com

RESUMO

Nos últimos 22 anos, a fibrose pulmonar idiopática teve uma revolucionária mudança, com publicações de cinco consensos internacionais que abrangeram do diagnóstico ao tratamento com medicamentos que atuam exclusivamente na fibrose. Uma doença que estabelece um prognóstico de vida de até 3,5 anos, em média, foi sendo desnuda e estabelecidos padrões na tomografia computadorizada de tórax e na patologia pulmonar para o diagnóstico, em discussão com equipes multidisciplinares. O tratamento é uma outra virada de página no conhecimento do mecanismo de doença, com o reconhecimento da fibrose sem inflamação prévia e relacionada à senilidade. Este artigo apresenta um conjunto de informações e traz um cenário novo no manejo terapêutico.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática; Pneumonia Intersticial Usual; Antifibrótico

ABSTRACT

In the last 22 years, idiopathic pulmonary fibrosis has undergone a revolutionary change, with publications of five international guidelines that ranged from diagnosis to treatment with drugs that act exclusively on fibrosis. A disease that establishes a life prognosis of up to 3.5 years, on average, has been uncovered and standards have been established in chest computed tomography and pulmonary pathology for diagnosis, in discussion with multidisciplinary teams. Treatment is another turning point in the knowledge of disease mechanism, with the recognition of fibrosis without prior inflammation and related to senility. This article presents a set of information and brings a new scenario in therapeutic management.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Usual Interstitial Pneumonia; Antifibrotic

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) constituem um grupo heterogêneo de enfermidades, podendo ter mais de 200 causas⁽¹⁾ (Figura 1). Dentro dessas possibilidades, está a fibrose pulmonar idiopática (FPI), uma doença crônica e progressiva, caracterizada por cicatrização anormal (fibrose) nos pulmões. A causa da FPI ainda é desconhecida, mas o seu diagnóstico pode ser realizado com o auxílio da tomografia computadorizada (TC) de tórax, principalmente quando se evidencia o padrão de pneumonia intersticial usual (PIU).^(1,2) Os sintomas da FPI incluem tosse e dispneia progressiva, que estão relacionados com a redução da qualidade de

vida dos indivíduos.^(1,2) Esse artigo busca explicar a epidemiologia e a fisiopatologia da FPI, além de aprofundar as necessidades de um diagnóstico e tratamento adequado da doença para uma progressão mais favorável dos casos clínicos.

EPIDEMIOLOGIA

A FPI possui incidência global variável e apresenta variações nacionais, isso porque, provavelmente, repercute os fatores de risco socioambientais. Estima-se, segundo uma revisão ampla global, que existem cerca de 2,8 a 9,3 casos por 100.000 pessoas por ano na América do Norte e na Europa, mas uma quantidade significativamente menor de casos na Ásia e na América do Sul.⁽²⁾ Assim, há

aproximadamente 3 milhões de indivíduos com FPI no mundo. A mortalidade da FPI é elevada e a sobrevida dos pacientes não tratados é estimada de 3 a 5 anos.⁽¹⁾ Dessa forma, a doença mostra-se mais agressiva do que diversos cânceres.⁽²⁾ A maioria dos estudos apresenta uma predominância de FPI em homens, apesar de não ser claro se o motivo para essa estatística está na própria genética ou em condições socioambientais. Ademais, a incidência de FPI aumenta consideravelmente com a idade.⁽¹⁾ Atualmente, novas terapias antifibróticas apareceram, mas os seus efeitos ainda não estão claros no prognóstico da doença. Por fim, os casos de FPI apresentam aumento, mas esses dados podem ser resultado de um maior diagnóstico da doença.

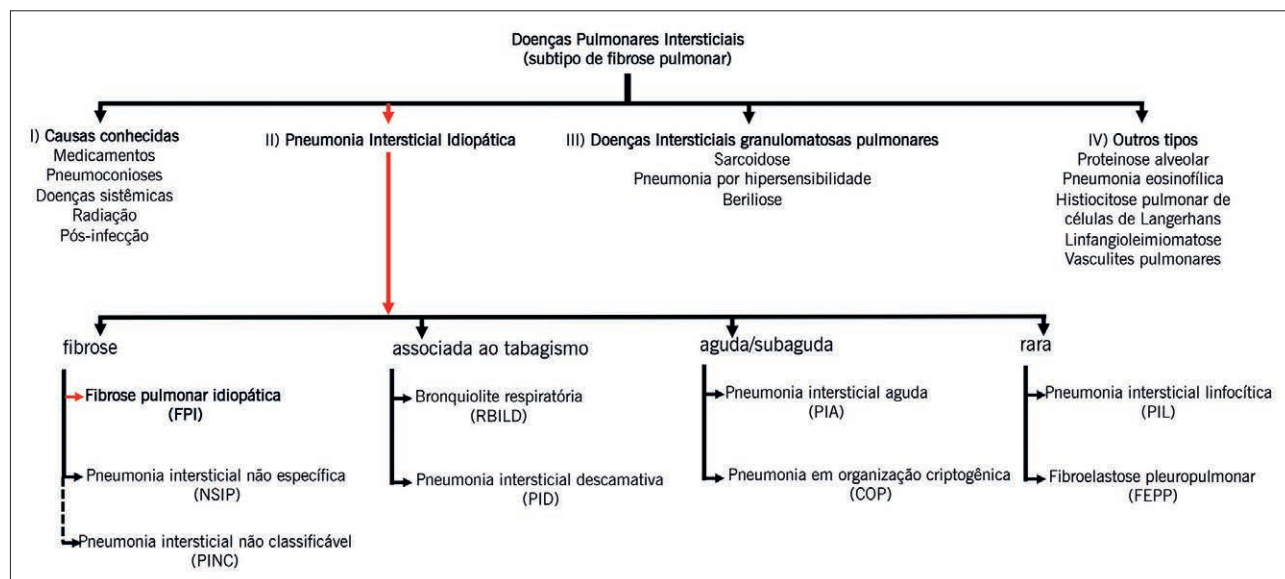


Figura 1

Classificação das doenças pulmonares intersticiais

Fonte: Adaptado de Kreuter et al.⁽¹⁶⁾

FISIOPATOLOGIA

A principal marca da FPI é o achado do padrão PIU na TC de tórax ou na patologia.^(1,3) Este padrão se caracteriza pela presença de fibrose densa, que predomina na periferia pulmonar.⁽⁴⁾ A presença de miofibroblastos e depósito desorganizado da matriz extracelular distorce a arquitetura pulmonar normal e há a formação de cistos pulmonares pequenos, semelhantes ao favo de mel.⁽⁴⁾ Embora a causa deste processo seja desconhecida, parece estar relacionada a reparo anormal de lesão ao epitélio alveolar. Alguns fatores como tabagismo, exposição a poluentes, infecções e refluxo gastrointestinal são apontados como mantenedores de lesões pulmonares que podem resultar em reparação anômala.^(4,5) A lesão alveolar mantida provoca a quebra da barreira alvéolo-capilar e a exposição de proteínas como fibrina e fibronectina no espaço alveolar, ativando a cascata da coagulação e remodelamento anormal de vasos sanguíneos.⁽³⁾ Vários fatores pró-fibróticos estão envolvidos nesse processo. Especula-se que determinantes genéticos e epigenéticos estejam implicados na reparação anormal do dano epitelial. Algumas evidências são a presença de variantes da proteína C e A2 em peças pulmonares.⁽⁶⁾ Polimorfismos dos genes *MUC5B* e *TOLLIP*, ambos no cromossomo 11, foram associados a maior risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar, incluindo a FPI.⁽⁷⁾ Da mesma forma, alterações na telomerase, resultando no encurtamento acelerado

de telômeros, estão implicadas com risco aumentado de FPI e com pior prognóstico dos pacientes.⁽⁸⁾

Assim, parece que variáveis ambientais, como a exposição ao tabagismo ou infecções respiratórias, possam ser fatores desencadeantes do processo pró-fibrótico em indivíduos com características genéticas que os tornam mais propensos ao desenvolvimento de fibrose pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Não existe um marcador único para determinação do diagnóstico, devendo ser usado um conjunto de variáveis que reúne dados clínicos, imagem e, quando necessário, histológico. Considera-se de alta probabilidade clínica o paciente com mais de 60 anos de idade que apresenta dispneia progressiva, especialmente se tiver histórico de tabagismo (atual ou passado).^(9,10) Importante saber que a FPI é uma doença de exclusão, assim, outras possibilidades diagnósticas devem ser descartadas, sendo as mais importantes as doenças do colágeno (como artrite reumatoide, esclerose sistêmica e doença mista do tecido conjuntivo), pneumonia de hipersensibilidade e doenças relacionadas à exposição a poeiras inorgânicas.^(1,9,11) Todos os pacientes devem ser questionados com relação à exposição a antígenos e poeiras, além de coletar amostras para pesquisa de autoanticorpos como FAN, fator reumatoide, anti-CCP, anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-Ro e ANCA.⁽¹¹⁾

A TC de tórax de alta resolução é peça fundamental no diagnóstico.^(1,9-11) Em pacientes com alta probabilidade clínica que apresentam padrão PIU (Figura 2) ou padrão provável PIU (Figura 3), o diagnóstico de FPI deve ser altamente considerado quando outras possibilidades forem descartadas e não se faz necessária a realização de mais procedimentos diagnósticos.⁽¹¹⁾ Embora essa prática tivesse sido sugerida no documento Fleischner, em 2018, que pontuou que 82% a 94% dos pacientes desta categoria apresentam padrão PIU na biópsia pulmonar cirúrgica, determinando alta probabilidade de FPI quando outros diagnósticos são excluídos, a diretriz das Sociedades naquela época mantinha a sugestão de biopsiar os pacientes com padrão tomográfico de possível PIU. Essa recomendação mudou recentemente e a diretriz de 2022 traz recomendação de não prosseguir com avaliação histológica para pacientes com padrão tomográfico PIU e provável PIU, a menos que outra patologia não possa ser afastada.⁽¹¹⁾

Os outros dois padrões tomográficos, “indeterminado” (Figura 4) e “mais consistente com diagnósticos alternativos” (Figura 5), embora possam ser compatíveis com o diagnóstico de FPI, tornam essa possibilidade menos robusta, sugerindo que esses pacientes sejam submetidos a biópsia pulmonar para determinação do padrão histológico.⁽¹¹⁾ A biópsia pulmonar, quando necessária, pode ser feita por videotoracotomia ou por criobiópsia.⁽¹¹⁾ Esta última, de custo mais acessível, tem boa eficácia e segurança

quando feita por pessoal capacitado.⁽¹¹⁾ Não deve ser utilizada, no entanto, a biópsia transbrônquica para estabelecimento deste

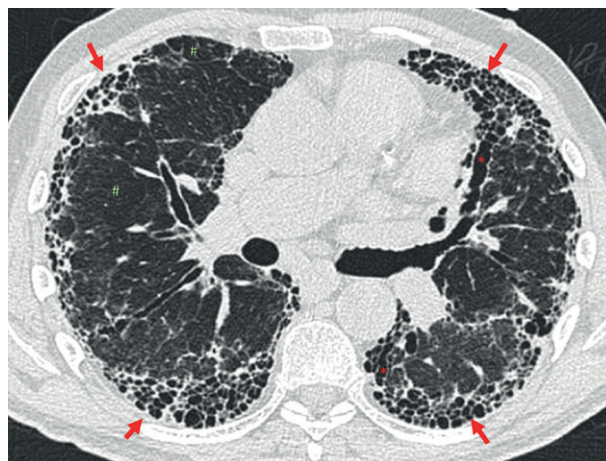


Figura 2

Padrão “típico” de pneumonia intersticial usual (PIU) em pacientes com fibrose pulmonar idiopática

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. Notar a presença de faves de mel (setas vermelhas), bronquiectasias de tração (asteriscos vermelhos) e parênquima normal (*hashtag* marrom). Acometimento periférico e das bases pulmonares.

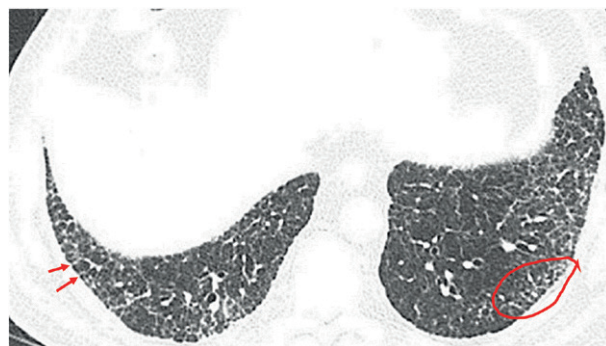


Figura 3

Padrão de provável pneumonia intersticial usual (PIU) em pacientes com suspeita de fibrose pulmonar idiopática

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. Notar o espessamento dos septos interlobulares (setas vermelhas e área vermelha) e áreas de vidro fosco sem faveolamento.

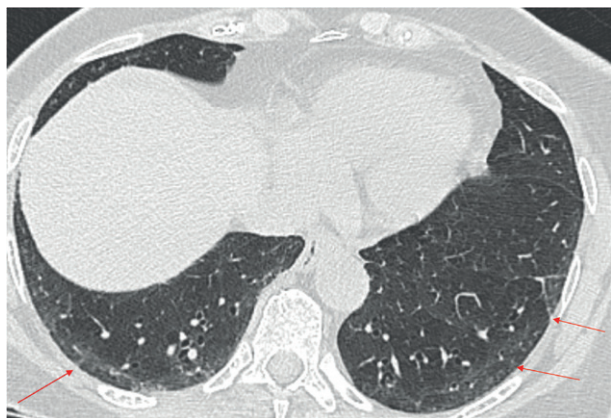


Figura 4

Padrão indeterminado para pneumonia intersticial usual (PIU)

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: As setas vermelhas indicam um padrão intersticial periférico, com discreto vidro fosco e provável espessamento do septo interlobular. O padrão indeterminado foi considerado também um padrão precoce de doença intersticial ou como uma anormalidade intersticial pulmonar. Necessita de acompanhamento.

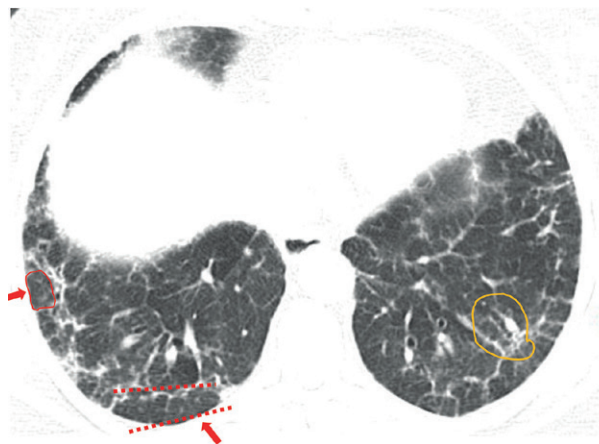


Figura 5

Padrão de diagnóstico alternativo ao padrão de pneumonia intersticial usual (PIU)

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. As setas vermelhas indicam um sinal tomográfico de poupar o espaço subpleural. Este achado é mais sugestivo de padrão de pneumonia intersticial não específica.

diagnóstico, pois as lesões são periféricas. Esta técnica pode ser usada quando outros diagnósticos são mais prováveis, como a sarcoidose e a pneumonia de hipersensibilidade, e apresenta bom rendimento, especialmente quando associada a coleta de lavado broncoalveolar. A última diretriz internacional sobre diagnóstico da FPI descreve os quatro padrões a serem considerados em pacientes com clínica compatível.⁽¹¹⁾ Esses dados estão disponíveis no Quadro 1.

CLÍNICA

A principal marca dos pacientes com diagnóstico de FPI é a dispneia progressiva e incapacitante.⁽⁴⁾ Essa progressão pode ocorrer de forma gradual e contínua ou ser mais intensa em alguns períodos.

Além disso, alguns pacientes apresentam declínio agudo caracterizando quadro de exacerbação. Além da dispneia, a tosse é bastante prevalente.^(1,10) Costuma ser seca e irritativa, podendo ser o sintoma mais incômodo em alguns casos. A perda de peso é frequente especialmente nas fases mais avançadas da doença. No exame físico, o baqueteamento digital e a ausculta de estertores em velcro são dados característicos.⁽¹⁰⁾ O diagnóstico diferencial com outras doenças fibrosantes pulmonares pode ser desafiador. Os pacientes com FPI podem apresentar algum grau de artralgia, mas achados de artrite no exame físico não são frequentes, devendo orientar o diagnóstico para outras possibilidades diagnósticas, especialmente a artrite reumatoide.

Quadro 1

Padrões da tomografia de alta resolução na fibrose pulmonar idiopática

	Padrão da TCAR			
	PIU	PIU provável	Indeterminado para PIU	Achados sugestivos de diagnóstico alternativo
Nível de confiança na histologia do padrão PIU	Confiante (>90%)	Alta confiança (70% a 89%)	Baixa confiança (51% a 69%)	Baixa para muito baixa confiança (≤50%)
Distribuição	Predomínio basal e subpleural; Frequentemente heterogênea; Ocasionalmente difusa; Pode ser assimétrica	Predomínio basal e subpleural; Frequentemente heterogênea (áreas de reticulação e bronquiectasias de tração intercaladas com áreas de pulmão normal)	Distribuição difusa e sem o predomínio subpleural	Predomínio peribroncovascular poupando o espaço subpleural; Distribuição perilinfática; Acometimento preferencial dos lobos superiores ou médio; Preservando o espaço subpleural.
Achados	Favo de mel (<i>honeycombing</i>), com ou sem bronquiectasias de tração; Opacidades reticulares no septo interlobular; Leve opacidade em vidro fosco, superposta ao padrão reticular; Pode ter ossificação pulmonar	Opacidades reticulares com bronquiectasias ou bronquiectasias de tração; Leve opacidade em vidro fosco; Ausência de áreas de preservação subpleural	TCAR com características de fibrose que não sugerem etiologia específica	Consolidações; Atenuação em mosaico; Opacidades em vidro fosco predominante; nódulos; micronódulos centrolobulares; cistos pulmonares; placas pleurais; linfonodos; derrame pleural

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: TCAR= tomografia computadorizada de alta resolução; PIU = pneumonia intersticial usual

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A FPI caracteristicamente evolui com síndrome restritiva, no entanto, pacientes com doença em fases muito precoces ou em associação com enfisema pulmonar podem apresentar espirometria normal ou muito

pouco alterada. Nesses casos a avaliação da capacidade de difusão pode ajudar, pois costuma estar reduzida. Embora os testes de função pulmonar não contribuam para o diagnóstico, apresentam grande valor no acompanhamento dos pacientes.⁽¹²⁾

MULTIDISCIPLINARIDADE E ACOMPANHAMENTO

A utilização de reuniões em equipes multidisciplinares para o diagnóstico da FPI modifica o nível de concordância entre observadores e a confiança diagnóstica.⁽¹¹⁾ As equipes multidisciplinares devem ser compostas por especialistas pneumologistas, radiologistas torácicos, reumatologista e patologista pulmonar. Outras áreas também podem ser convidadas, como o médico de cuidados paliativos e geneticista. O contexto clínico deverá ser apresentado e, em seguida, as imagens da TCAR de tórax buscam definir um padrão tomográfico. Caso tenha sido realizada biópsia pulmonar, estas informações também serão apresentadas e, da mesma forma que o radiologista, o patologista busca a

definição de um padrão (Figura 6 e Quadro 2). Para cada caso, o padrão tomográfico e o padrão histopatológico são identificados, conforme as diretrizes internacionais, e, em conjunto, estabelecem um diagnóstico final e recomendações para tratamento e acompanhamento.⁽¹¹⁾ Alguns casos poderão ser discutidos mais de uma vez, para reanálise da evolução clínica.

Os pacientes deverão realizar testes de função pulmonar completo (medida da capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, capacidade de difusão ao monóxido de carbono) a cada 3 a 6 meses, uma TCAR anual (ou em caso de piora súbita, para afastar a possibilidade de exacerbação aguda) e um ecocardiograma transtorácico anual, para identificação de hipertensão pulmonar (Figura 7).^(11,13)

Quadro 2

Tabela de correlação da tomografia de tórax e da anatomopatológica para o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática

Suspeita de FPI		Padrão Histopatológico			
		PIU	PIU Provável	Indeterminado para PIU	Diagnóstico alternativo
Padrão na TCAR	PIU	FPI	FPI	FPI	Não é FPI
	PIU provável	FPI	FPI	Provavelmente FPI	Não é FPI
	Indeterminado para PIU	FPI	Provavelmente FPI	Indeterminado para FPI	Não é FPI
	Diagnóstico alternativo	Provavelmente FPI	Indeterminado para FPI	Não é FPI	Não é FPI

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: PIU= padrão de pneumonia intersticial usual; FPI = Fibrose Pulmonar Idiopática; TCAR= Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Durante a reunião com vários especialistas, são apresentadas as características da imagem e da histologia e definido o laudo multidisciplinar.⁽¹¹⁾

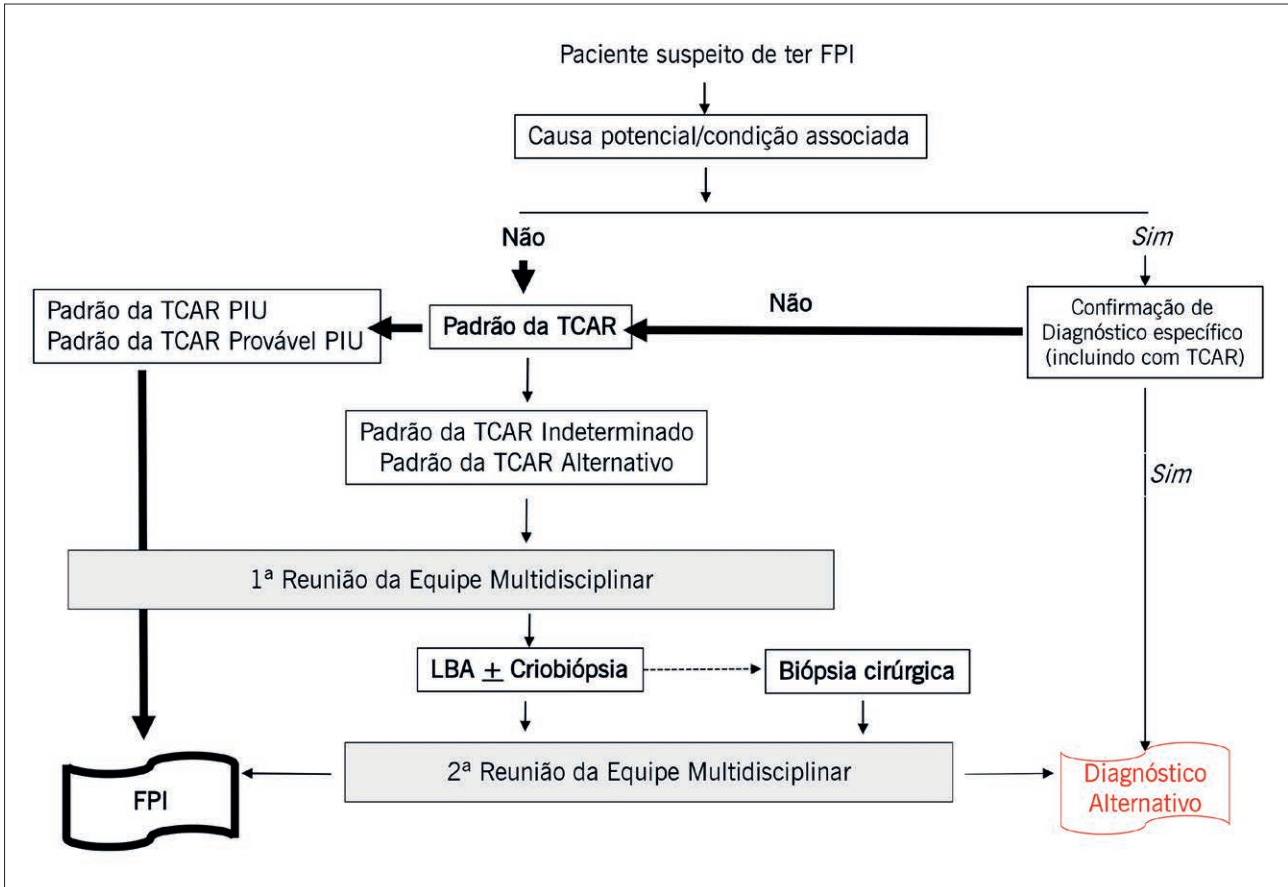


Figura 6

Diagnóstico Multidisciplinar

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: PIU = padrão de pneumonia intersticial usual; FPI = fibrose pulmonar idiopática; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; LBA = lavado broncoalveolar

Observações: Atual fluxograma de diagnóstico pelo consórcio de Sociedades Torácicas mundiais.⁽¹¹⁾ O padrão PIU e provável PIU autoriza ao diagnóstico de FPI. Padrão alternativo e indeterminado pela TCAR precisa de outros métodos complementar, citológico (identificação de padrão celular sugestivo de pneumonia por hipersensibilidade – >30% de linfócitos – ou de pneumonia eosinofílica crônica – >20% de eosinófilos) ou de histologia, obtidos pela broncoscopia e biópsia de congelamento (criobiópsia) ou pela cirurgia torácica videoassistida.

Atualmente, há um sistema classificador genômico que tem se mostrado útil para as decisões terapêuticas, utilizando amostra de sangue do paciente com FPI e análise de 190 assinaturas genéticas. Nele, há uma concordância com o padrão

PIU encontrado nas biópsias pulmonares de 70% e 88%, respectivamente, de sensibilidade de especificidade, o que poderá reduzir a necessidade de biópsia pulmonar. Este painel de diagnóstico genético ainda não está disponibilizado para o Brasil.⁽¹⁴⁾

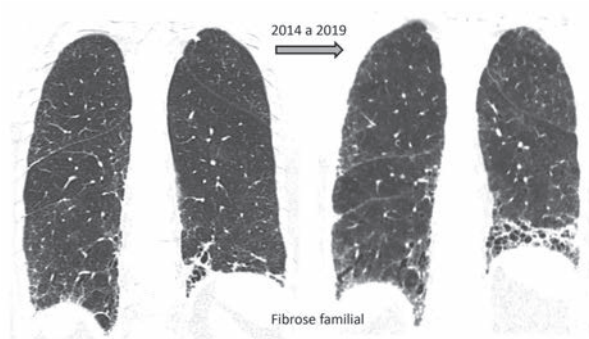


Figura 7

Evolução da fibrose pulmonar

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Corte coronal de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Observe a evolução do padrão de pneumonia intersticial usual nos cinco anos, caracterizado pelo aumento do número de cistos (faveolamento) em 2019. A fibrose pulmonar de característica familiar deve ser suspeitada se: dois ou mais parentes tiveram a doença, idade abaixo dos 50 anos do início dos sintomas, prematuridade de cabelos brancos (20-30 anos), macrocitose com ou sem anemia, síndrome mielodisplásica ou aplasia de medula óssea.⁽¹⁵⁾

TRATAMENTO

Na virada do século XX para XXI, havia ainda a proposta de tratamento da FPI como o resultado de um processo inflamatório e fibrose. Este binômio não é caracterizado na doença FPI. Vários medicamentos foram usados de forma isolada e, às vezes, em associação, tendo sido inclusive aconselhada a terapia com corticosteroides e imunomoduladores, como o uso da combinação tripla de prednisona, azatioprina e o fármaco antioxidante N-acetilcisteína. Os trabalhos posteriores demonstravam que havia maior mortalidade, hospitalizações e eventos adversos em relação ao placebo. Desde então, há forte recomendação contra o seu uso em pacientes com FPI.^(1,11,16,17)

A FPI também é caracterizada por um “estado pró-trombótico”. Sendo assim, medicamentos anticoagulantes, principalmente antagonistas da vitamina K, foram sugeridos em um estudo inicial como um tratamento potencial para FPI. Porém, como a terapia tripla, há aumento da mortalidade com o uso, em relação ao placebo. Resultados negativos também foram encontrados com a sildenafil, bosentana, ambrisentana, etanercepte e interferon gama 1 beta.^(1,11,16,17)

Podemos classificar o tratamento em quatro níveis: farmacológico e específico (antifibróticos), não farmacológico, cirúrgico e paliativo (Figura 8).

O tratamento específico é realizado pelos medicamentos antifibróticos, que nesse momento são os mesmos no Brasil e no mundo: nintedanibe e pirfenidona.

O nintedanibe é um inibidor de tirosino-quinases intracelulares: 1) receptores α e β do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR); 2) receptores 1, 2 e 3 do fator de crescimento fibroblástico (FGFR); 3) receptores 1, 2 e 3 do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR). Como importante mecanismo de ação, há a redução da proliferação, migração e diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, levando a uma menor deposição de matriz extracelular. Os estudos de fase III demonstraram que o nintedanibe consegue retardar o declínio da função pulmonar em 52% em pacientes com FPI e aumentar o tempo para que as primeiras exacerbações agudas

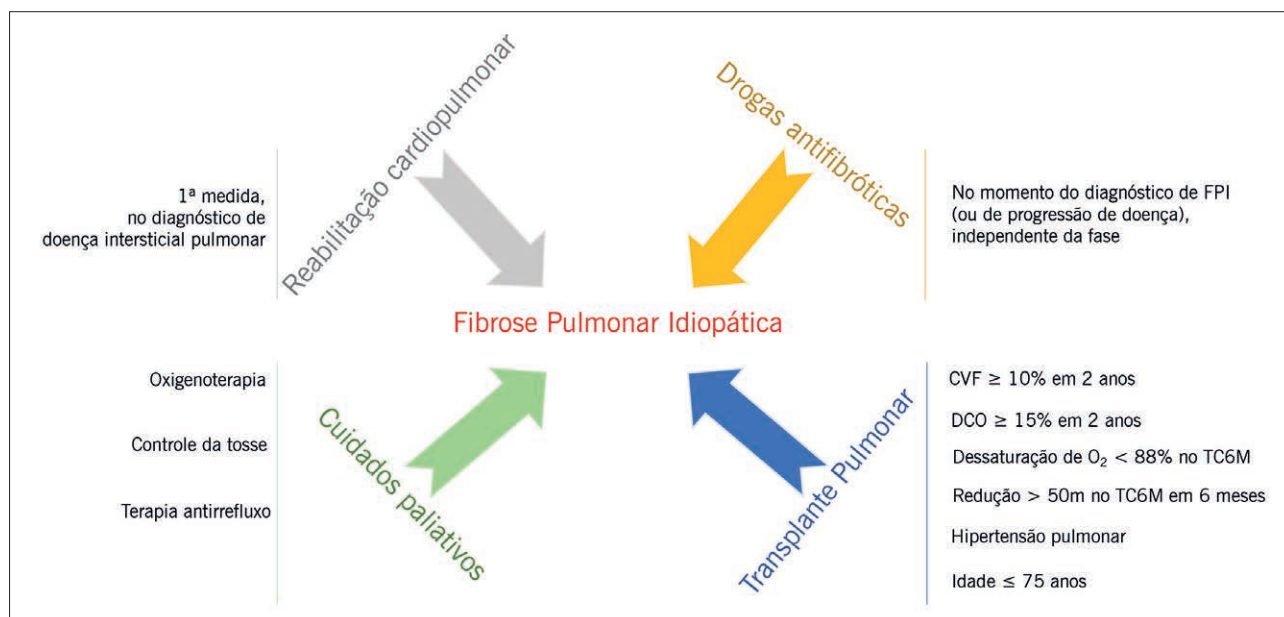


Figura 8

Tratamento da FPI

Legenda: CVF = capacidade vital forçada; DCO = Capacidade de difusão ao monóxido de carbono; TC6M = Teste da caminhada de seis minutos; O₂ = oxigênio.

não infecciosas da doença aconteçam em 47%. Outros dados relevantes foram a sua eficácia em pacientes que possuam doença combinada (enfisema e fibrose pulmonar), altos volumes pulmonares (CVF >90%) e baixos volumes pulmonares (CVF <50%). É considerado seguro e geralmente bem tolerado, tendo os seus principais efeitos colaterais do trato gastrointestinal: diarreia (62,4% dos casos), náuseas (24,5%) e vômitos (11,6%).⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A pirfenidona apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas pela atuação na fibrogênese, no fator de crescimento transformador- β (TGF- β).

Semelhante ao nintedanibe, a pirfenidona diminui a perda funcional em 47,9% no paciente com FPI. Apresenta uma redução de mortalidade por todas as causas em 48% (HR 0,52; p=0,01) em um ano, além de apresentar ação de poupar a função pulmonar em pacientes com CVF \geq 80% (ou GAP estágio I). A pirfenidona também demonstra nível aceitável de segurança e tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais frequentes são gastrointestinais (náuseas 35,5%, diarreia 24,6%, dispepsia 17,8%, vômitos 12,7%) e cutâneos (erupção cutânea 29,2%), geralmente transitórios. Os casos moderados devem descontinuar o tratamento. O uso de

protetores solares (fator de proteção >50) é um importante mecanismo de prevenção do *rash* cutâneo.^(16,17,19)

Como, no momento, há apenas dois medicamentos antifibróticos disponíveis no mundo, com mecanismos de atuação distintos, e a doença inexoravelmente tem evolução progressiva para insuficiência respiratória, a combinação dos dois medicamentos tem sido estudada. Os trabalhos demonstram que há segurança no uso concomitante, porém não há trabalhos demonstrando benefícios adicionais com a associação.⁽¹⁶⁾

Outros dois medicamentos antifibróticos estão em estudos de fase III e com promissores resultados nos trabalhos de fase II, o pamrevlumabe, anticorpo monoclonal para o fator de crescimento do tecido conectivo, e o inibidor da fosfodiesterase 4b. Ambos têm mecanismos de ações diferentes em relação ao nintedanibe e à pirfenidona.^(20,21)

A reabilitação pulmonar pode aumentar a distância alcançada no teste da caminhada de seis minutos, melhorar a tolerância ao exercício como também a qualidade de vida, além de reduzir a sensação de dispneia. Estes efeitos são maiores se precocemente utilizados como uma proposta terapêutica.⁽¹⁶⁾

A Sociedade Internacional para Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT) relata uma sobrevida média pós-transplante

de 5,2 anos para pacientes com FPI, com resultados progressivamente melhorando com os anos. Os dados pós-transplante demonstram uma sobrevida de 81%, 64% e 53% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente.^(16,22)

As diretrizes internacionais recomendam fortemente que o transplante de pulmão deva ser considerado em pacientes com doença pulmonar crônica que apresentam alto risco de mortalidade nos próximos dois anos. A FPI é uma doença que apresenta prognóstico de vida após o diagnóstico de 3,5 anos. Porém, em até 20% dos pacientes a perda funcional progressiva poderá ser menor, estendendo a sobrevida por mais anos, especialmente naqueles que recebem tratamento antifibrótico na fase inicial da doença.⁽²²⁾ Os critérios para referência para um centro transplantador são: função pulmonar reduzida ou em rápido declínio, analisadas pela capacidade vital forçada e capacidade de difusão ao monóxido de carbono, maiores necessidades de suplementação de oxigênio, menor distância de caminhada de 6 minutos, hipertensão pulmonar, internação por pneumotórax ou por outro motivo respiratório, padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) na histopatologia ou na TCAR (Figura 9).⁽²²⁾ A ausência de resposta aos antifibróticos também deve ser considerada como um critério adicional. O uso desses medicamentos não é considerado como contraindicação para o transplante, podendo ser utilizado até na véspera do procedimento.⁽²²⁾

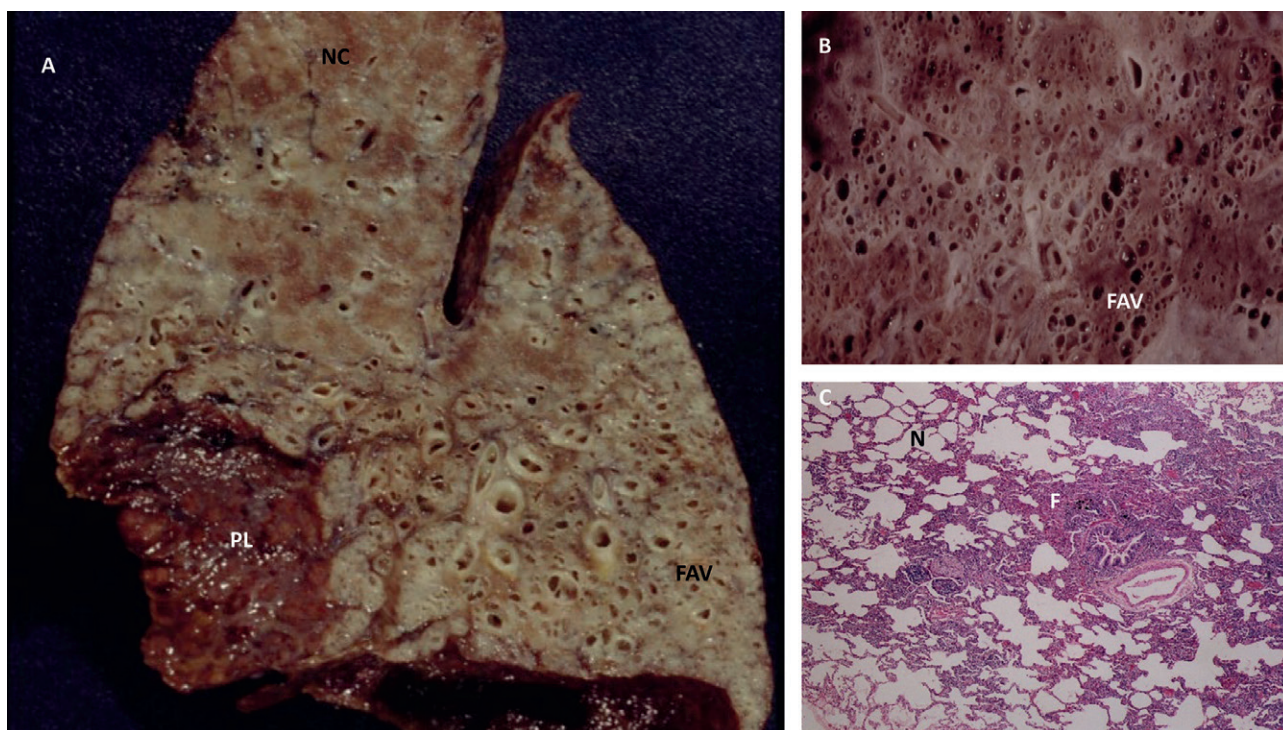


Figura 9

Pulmão de Paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática

Legendas: NC = não comprometido; FAV = faveolamento; PL= Pleura Lobulada; N = área normal; F = fibrose.

Obs.: Paciente de 57 anos com FPI e que realizou transplante do pulmão esquerdo (PE). Na macroscopia (painel A e B), notem a importante redução volumétrica do PE do receptor. Há irregularidades pleurais (painel A) e multiplicidade de cistos pulmonares de diferentes tamanhos (painel B). Na lâmina de hematoxilina e eosina (painel C), com o aumento de 40x, há uma área normal e outra com fibrose “densa”. A visualização de áreas muito acometidas com áreas preservadas é uma das características do padrão PIU na patologia pulmonar. O paciente teve uma sobrevida de 13 meses após a realização do transplante de pulmão.

Os cuidados paliativos devem fazer parte da abordagem terapêutica, com o manejo dos sintomas e o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, apoio educacional, psicológico e espiritual, que são fundamentais para gerenciar doenças em estágio terminal, mas também para ajudar os cuidadores.^(12,16) A suplementação de oxigênio nos pacientes com hipoxemia deve ser implementada especialmente se estiverem em estágio avançado da doença. O uso ambulatorial de oxigênio está associado a uma

melhora significativa do estado de saúde em pacientes, tornando-se uma intervenção terapêutica importante para reduzir a dispnéia em todos os pacientes que apresentam insuficiência respiratória, tanto ao esforço quanto em repouso. A tosse seca frequente e em repouso está relacionada com a menor sobrevida e com piora da qualidade de vida do paciente. Utilizam-se corticosteroides, opioides, neuromoduladores ou talidomida para alívio do sintoma. A pirfenidona pode diminuir a taxa de tosse em 34% após 12

semanas de tratamento. Os opioides podem ser utilizados na redução da dispneia e na melhora da qualidade de vida.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

Com os avanços no diagnóstico da FPI, e sabendo que ela é uma doença da

senectude, houve uma maior identificação de sua frequência numa população que tem se tornado mais ativa e idosa. Nos últimos anos houve, também, a incorporação cuidadosa de fluxogramas de diagnóstico e a inserção de propostas farmacológicas redesenharam um novo horizonte para a fibrose pulmonar idiopática.

REFERÊNCIAS

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
2. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010;35(3):496-504.
3. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med.* 2018;7(8):201.
4. Rabeyrin M, Thivolet F, Ferretti GR, Chalabreysse L, Jankowski A, Cottin V, et al. Usual interstitial pneumonia end-stage features from explants with radiologic and pathological correlations. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(4):269-76.
5. Tennis MA, Vanscoyk MM, Wilson LA, Kelley N, Winn RA. Methylation of Wnt7a is modulated by DNMT1 and cigarette smoke condensate in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2012;7(3):e32921.
6. Crossno PF, Polosukhin VV, Blackwell TS, Johnson JE, Markin C, Moore PE, et al. Identification of early interstitial lung disease in an individual with genetic variations in ABCA3 and SFTPC. *Chest.* 2010;137(4):969-73.
7. Bonella F, Campo I, Zorzetto M, Boerner E, Ohshimo S, Theegarten D, Taube C, Costabel U. Potential clinical utility of MUC5B und TOLLIP single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the management of patients with IPF. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):111.
8. Stock CJW, Renzoni EA. Telomeres in Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2021;10(7): 1384.
9. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.
10. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
12. Pacurari M, Mitra A, Turner T. Idiopathic Pulmonary Comorbidities and Mechanisms. *Int J Inflam.* 2021;2021:3963659.
13. Abuserewa ST, Duff R, Becker G. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cureus.* 2021;13(5):e15360.
14. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(6):487-496.

15. Zhang D, Newton CA. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest*. 2021;160(5):1764-1773.
 16. Kreuter M, Ladner UM, Costabel U, Jonigk D, Heussel CP. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(Forthcoming):152–62.
 17. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
 18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
 19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
 20. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):25-33.
 21. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2178-2187.
 22. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210017.
-

Miocardite aguda: 16 pontos que todo médico deve conhecer

Acute myocarditis: 16 topics every physician must know

Evandro Tinoco Mesquita

Professor Titular de Cardiologia – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ
 Coordenador de Pós-graduação Ciência Cardiovascular – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ
 Centro Diretor Científico GEMIC-SBC
 Instituto Cardiovascular DASA-CHN-Niterói
 Vice-Presidente da Sociedade Interamericana de Cardiologia

Ana Flávia Malheiros Torbey

Professora Adjunta de Pediatria – Cardiologia pediátrica – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ
 Doutoranda – Programa Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ

Aurea Lucia Alves de A Grippa de Souza

Professora Adjunta de Pediatria – Cardiologia pediátrica – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ
 Doutoranda – Programa Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ
 Responsável pela Cardiologia Pediátrica do Complexo Hospitalar de Niterói – CHN-DASA

Correspondência

Evandro Tinoco Mesquita
 Rua Marques do Paraná, 303, Centro
 Niterói – RJ – Brasil CEP: 24033-900
 E-mail: etmesquita@gmail.com

RESUMO

A miocardite aguda é uma miocardiopatia polimórfica adquirida e subdiagnosticada que ocorre por inflamação do músculo cardíaco. Acomete mais frequentemente pacientes jovens, causando aproximadamente 10% a 12% das mortes súbitas e $\frac{3}{4}$ das cardiomiopatias dilatadas. Os sintomas podem variar desde nenhum ou dor torácica leve até franca insuficiência cardíaca, podendo ocorrer apresentação dramática como miocardite fulminante caracterizada por choque cardiogênico, arritmias hemodinamicamente significativas (bloqueios cardíacos, taquicardia ventricular), insuficiência renal e disfunção de múltiplos órgãos que requerem suporte circulatório como assistência de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO). Visto que a apresentação pode ser inespecífica, estratégias na suspeita e investigação são necessárias para auxiliar generalistas, pediatras, cardiologistas e intensivistas a procederem ao diagnóstico. Biomarcadores, eletrocardiograma (ECG) e imagem multimodal podem ser a chave para a estratificação e proteção da maioria dos pacientes de um agravamento do curso da doença.

Palavras-chave: miocardite; miocardiopatia; inflamação; insuficiência cardíaca

ABSTRACT

Acute myocarditis is a polymorphic acquired and subdiagnosed cardiomyopathy due inflammation of the heart muscle that most often affects young patients and causes approximately 10%-12% of sudden deaths and $\frac{3}{4}$ of dilated cardiomyopathies. Symptoms can vary since none at all or a mild thoracic pain to life-threatening heart failure, and may occurs dramatic presentation as fulminant myocarditis characterized by cardiogenic shock, hemodynamically significant arrhythmias (heart blocks, ventricular tachycardia), kidney failure and multiple organs dysfunction requiring circulatory support as ECMO assistance. As the presentation might be innespecific, suspicious and investigations strategies are needed to help generalists, pediatrics, cardiologists and intensivists to proceed the dignosis. Byomarkers, ECG and multimodality image can be the key for the stratification and protection of most patients from a worsening disease course.

Keywords: myocarditis; cardiomyopathy; inflammation; heart failure

INTRODUÇÃO

A miocardite aguda (MA) é definida como uma condição clínica complexa decorrente de um grupo heterogêneo de etiologias, que promovem diferentes tipos de inflamação não isquêmica do miocárdio com duração de menos de 30 dias e que cursam com diferentes formas clínicas. A MA é frequentemente decorrente de uma agressão viral de um agente tóxico ou da desregulação do sistema imune. O número de casos

de MA tem crescido no mundo, e durante a pandemia do Covid-19 foram detectadas formas discretas de agressão cardíaca em razão do aumento de troponinas, inclusive ressonância cardíaca positiva com preservação de função sistólica de indivíduos com grave disfunção cardíaca/choque cardiogênico com necessidade de implante de assistência circulatória (ECMO). Além disso, as vacinas utilizadas para o combate ao Covid-19 foram descritas como causadoras de casos leves de miocardite, o que originou argumentos para grupos contrários à vacinação. Recentemente, uma nova modalidade de MA tem surgido como efeito adverso do tratamento da imunoterapia no câncer – a miocardite por inibidores de *imunocheckpoint* (ICP). As alterações imunoinflamatórias nas miocardites têm impulsionado uma nova área do conhecimento, a cardioimunologia, estudando novos alvos terapêuticos e mecanismos moleculares e celulares.

O presente artigo busca apresentar aos clínicos pontos importantes na tomada de decisão no que se refere ao atendimento de paciente com suspeita de MA como também trazer aspectos considerados de alta relevância na abordagem contemporânea. Uma recente diretriz sobre miocardites foi publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e um novo posicionamento também foi elaborado pela Associação Americana de Cardiologia (AHA).

FATO NÚMERO 1 – MIOCARDITE, UMA DOENÇA POTENCIALMENTE FATAL

As miocardites agudas podem ocasionar morte súbita, particularmente durante exercício, em indivíduos assintomáticos, sendo causa de 15% a 30% em atletas jovens, na autópsia. Ao lado disso, podem evoluir com quadro de grave disfunção cardíaca, denominada miocardite fulminante, que pode ser observada entre 5% a 8% dos casos de MA, cursando com mortalidade de 10% a 15%. Portanto, a restrição da atividade física, por 6 meses, e a busca de marcadores de má evolução, frente ao diagnóstico de MA, são medidas importantes para a prevenção de eventos graves na MA. A base para a prevenção das complicações é a pronta suspeita diagnóstica e abordagem terapêutica. Para tal, o fluxograma proposto pela diretriz da SBC mostra-se ferramenta prática e útil na assistência diária (Figura 1).

FATO NÚMERO 2 – OS VÍRUS NAS MIOCARDITES AGUDAS

Alguns vírus cardiotrópicos, como parvovírus B19, herpesvírus 6, enterovírus, adenovírus e o vírus de influenza (Figura 2), podem agredir diretamente os cardiomiócitos ou acometer os vasos coronarianos e linfáticos e promover liberação de citocinas, ocasionando lesões dos cardiomiócitos.

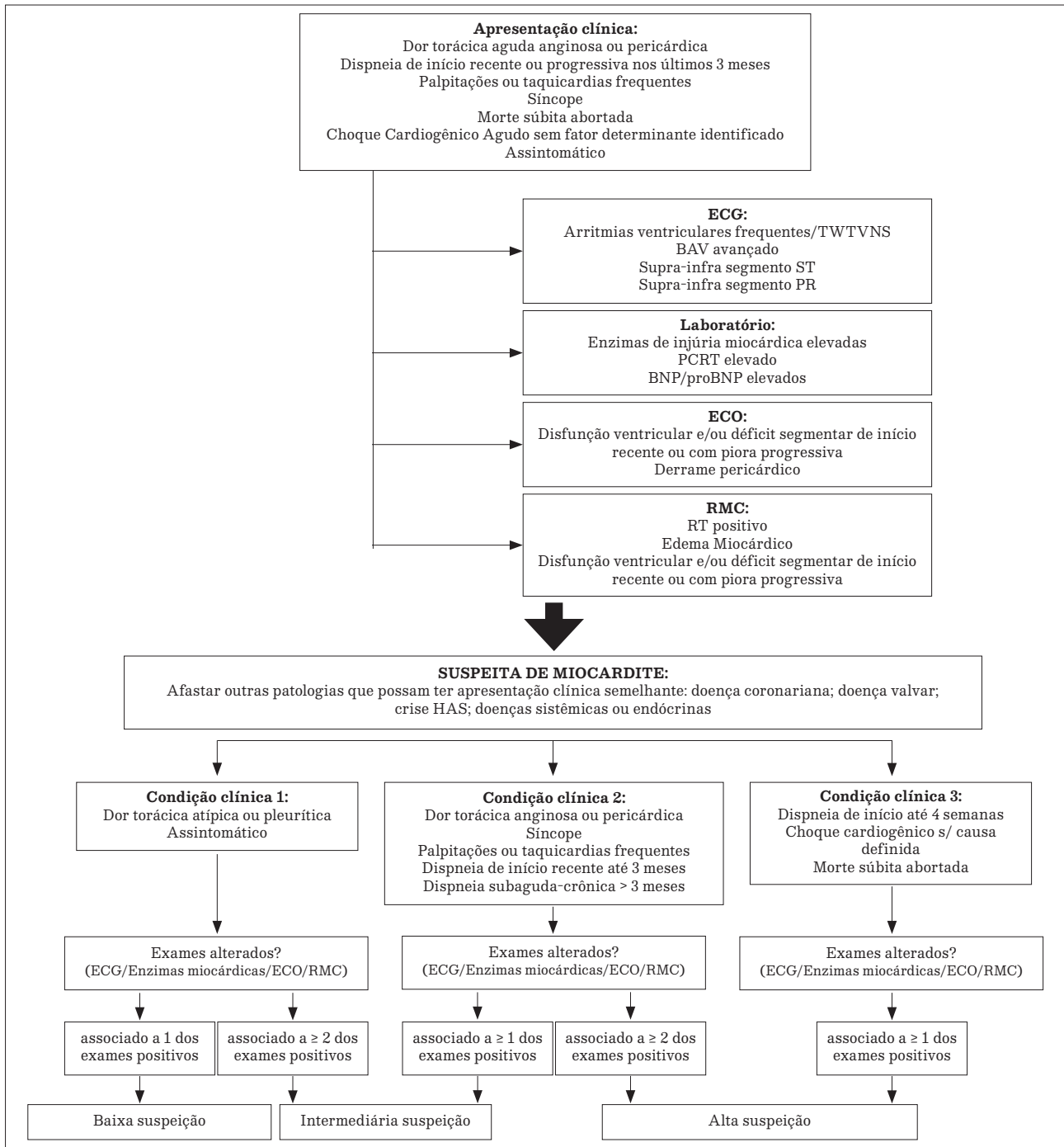


Figura 1

Algoritmo de estratificação de suspeita clínica diagnóstica de miocardite.

BAV: bloqueio atrioventricular; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma transtorácico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PCR-t: proteína C reativa titulada; PR: segmento PR; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio; ST: segmento ST; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

Fonte: Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022. Arq Bras Cardiol.

1 – Miocardite infecciosa	
Viral	
Vírus RNA	Vírus Coxsackie A e B, echo-vírus, poliovírus, vírus da influenza A e B, vírus sincicial respiratório, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da hepatite C, vírus da dengue, vírus da febre amarela, vírus da Chikungunya, vírus Junin, vírus da febre de Lassa, <i>Rabies virus</i> , vírus da imunodeficiência humana-1
Vírus DNA	Adenovírus, parvovírus B19, citomegalovírus, herpes-vírus humano-6, vírus Epstein-Barr, vírus varicela-zóster, herpes-vírus simples, vírus da varíola, vírus vaccínia
Bactérias	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Meningococcus</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium</i> (tuberculose), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Brucella</i>
Espiroquetas	<i>Borrelia</i> (doença de Lyme), <i>Leptospira</i> (doença de Weil)
Fungos	<i>Aspergillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucormycoses</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Sporothrix</i>
Protozoários	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i>
Parasitas	<i>Trichinella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Taenia solium</i>
Rickétsias	<i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q), <i>R. Rickettsii</i> (febre maculosa das Montanhas Rochosas), <i>R. tsutsugamushi</i>
2 – Miocardite imunomediada	
Alérgenos	Toxóide tetânico, vacinas, doença do soro Drogas: penicilina, cefaclor, conchicina, furosemida, isoniazida, lidocaina, tetraciclina, sulfonamidas, fenitoína, fenilbutazona, metildopa, diuréticos tiazídicos, amitriptilina
Aloantígenos	Rejeição do coração transplantado
Autoantígenos	Miocardite linfocítica infecção-negativa, miocardite de células gigantes infecção-negativa associadas a distúrbios autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, doença de Kawasaki, doença inflamatória intestinal, esclerodermia, polimiosite, miastenia grave, diabetes melito dependente de insulina, sarcoidose, granulomatose de Wegener, febre reumática, imunoterapia oncológica (inibidores de check-point imunológico)
3 – Miocardite tóxica	
Drogas	Anfetaminas, antraciclina, cocaína, ciclofosfamida, etanol, fluouracil, lítio, catecolaminas, hemetina, trastuzumab, clozapina, interleucina-2, inibidores de check-point imunológico
Metais pesados	Cobre, ferro, chumbo
Miscelânea	Picada de escorpião, picada de cobra, picada de aranha, picada de abelha e vespa, monóxido de carbono, inalantes, fósforo, arsênico, azida de sódio
Hormônios	Feocromocitoma
Agentes físicos	Radiação, choque elétrico

Figura 2

Etiologia nas miocardites agudas e crônicas

Adaptado de: Caforio, ALP⁽²⁾

A miocardite arritmica é uma entidade clínica que, na última década, passou a ser mais bem caracterizada. O paciente pode se apresentar com quadro de palpitação, síncope, morte súbita ou ser assintomático (distúrbios de condução e arritmia ventricular). Os biomarcadores cardíacos (BNP – peptídeo natriurético tipo B/Pró-BNP) e as troponinas podem ser normais, assim

como o ecodopplercardiograma, sendo a ressonância cardíaca (RC) o método padrão para a caracterização não invasiva (edema e/ou fibrose), disfunção sistólica ou segmentar e de derrame pericárdico. O PET/CT miocárdico com fluorodesoxiglicose (FDG) pode mostrar acometimento difuso ou focal do miocárdio, sendo muito importante para o diagnóstico de

sarcoidose cardíaca como também para MA de outras etiologias.

A biópsia endomiocárdica é o método definitivo para afastar a confirmação da miocardite. A histologia, guiando a terapia específica e a pesquisa viral, pode ser útil, assim como a sorologia para doença de Chagas e doença de Lyme, de acordo com a história epidemiológica.

Anormalidades elétricas nas miocardites podem ser resultantes de efeito citopático. Lesão do sarcolema, isquemia miocárdica, disfunção das *gaps-function* e alteração da cinética do cálcio podem estar presentes nas miocardites. Além disso, a infiltração por células gigantes, granulomas não caseosos (sarcoidose cardíaca) e fibrose podem levar a bloqueios atrioventriculares e intracardíacos e ao aparecimento de arritmias ventriculares frequentes e complexas, levando à instabilidade hemodinâmica e morte súbita.

FATO NÚMERO 3 – A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO APÓS A FASE AGUDA

Após a fase aguda podemos ter a cura completa ou o desenvolvimento de uma persistência da inflamação com disfunção global, com ou sem dilatação, até uma fase com fibrose e dilatação cardíaca – cardiomiopatia dilatada. Ao lado disso, tem sido descrito um padrão de “miocardite arritmica” com ou sem persistência de inflamação

ou disfunção sistólica, que pode evoluir com bloqueios ou arritmias ventriculares, associado a manifestações de morte súbita, palpitação e síncope.

FATO NÚMERO 4 – CLASSIFICAÇÃO BASEADA NO SUBSTRATO HISTOLÓGICO

Embora não seja indicada em todos os pacientes com MA, a biópsia endomiocárdica (BEM) é fundamental para guiar a terapia e o prognóstico dos casos que evoluem com a forma fulminante – grave disfunção ventricular e necessidade de aminas vasoativas e/ou bloquear, além dos casos de suspeita de miocardite por imunoterapia utilizada no tratamento de câncer que não respondam às altas doses de esteroide endovenoso.

Os quatro tipos histológicos principais são: a) miocardite linfocitária ativa, frequentemente pós-viral, determinadas doenças autoimunes e por miocardite através de imunoterapia do câncer; b) miocardite eosinofílica, associada a fenômenos alérgicos; c) miocardites por células gigantes; d) miocardite *borderline*.

FATO NÚMERO 5 – MIOCARDITE, O MIMETIZADOR DO INFARTO NA SALA DE EMERGÊNCIA

O sistema da dor torácica é a apresentação clínica mais comum que leva à procura da sala de emergência, simulando infarto do miocárdio.

O tratamento do infarto do miocárdio é desfruto da miocardite, sendo portanto fundamental separar essas duas condições que podem evoluir com quadro potencialmente fatal e se apresentar com dor torácica, alterações ecocardiográficas, elevação das troponinas cardíacas, e ambas podem cursar com alteração segmentar no ecocardiograma. A presença de elevada titulação de proteína C reativa (PCR-t), NT-pró-BNP e troponina com curva em ascensão torna o diagnóstico de inflamação miocárdica muito provável, ressaltando-se que a presença de fragmentação do QRS em quaisquer derivações no ECG admissional corrobora para este diagnóstico. A utilização da angio-TC coronária ou coronariografia é indispensável na maioria dos casos de MA, para afastarmos a presença da doença arterial coronária (DAC).

FATO NÚMERO 6 – MIOCARDITE AGUDA, UMA DOENÇA DO EMERGENCISTA E DO INTENSIVISTA

A MA se apresenta, comumente, com dor torácica na sala de emergência (85% a 95% dos casos) associada a febre e dispneia. Os sintomas de dor de garganta, infecções respiratórias e do trato gastrointestinal podem anteceder o quadro em 1 a 2 semanas, em até 80% dos casos. Um quadro de síndrome inflamatória multissistêmica (MIS) tem sido identificado em crianças (MIS-C) e em adultos (MIS-A), no contexto de pacientes infectados com Covid-19. O

Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, tem defendido o MIS-A a partir de achados clínicos laboratoriais como febre $>38^{\circ}\text{C}$, acometimento inflamatório miocárdico e/ou pericárdico ou também das coronárias, *rash* cutâneo e/ou conjuntivite.

Ao lado disso, podem ocorrer achados clínicos secundários, como encefalopatia, hipotensão arterial, dor abdominal, vômitos e diarreia e trombocitopenia, como também evidências laboratoriais de inflamação – elevadas da PCR-t, ferritina dos níveis IL-6, velocidade de hemossedimentação (VHS), procalcitonina. O emprego das dosagens de troponina pode ter padrão de elevação em platô e seus valores nas associações com a gravidade da MA. Os valores de PCR-t, VHS e BNP geralmente se encontram elevados e o ECG, frequentemente, apresenta padrão de supradesenvolvimento do segmento ST.

A disfunção do ventrículo esquerdo e as arritmias ventriculares, num registro retrospectivo, acometem cerca de 25% dos casos, e a forma fulminante presente em 8,6% dos casos de MA levam ao emprego da monitoração hemodinâmica invasiva e da ECMO, nos casos graves.

Enquanto as sorologias virais têm valor limitado nas MA, novas técnicas como o painel viral respiratório (adenovírus, influenza e coronavírus), dosagem da antiestreptolisina (crianças e adolescentes) e o emprego da metagenômica – plataforma KAIROS, são ferramentas promissoras e estão sendo testadas.

FATO NÚMERO 7 – O ECOCARDIOGRAMA, UMA FERRAMENTA ÚTIL DE SCREENING INICIAL

Anteriormente, tínhamos o conceito equivocado de que a MA promovia dilatação da cavidade do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção do

VE. Atualmente, buscamos aumento da espessura das paredes do VE (edema miocárdico), alteração segmentar nas paredes ínfero-lateral e lateral do VE, derrame pericárdico, porém com o advento do uso da RM foi observado que, em muitos casos, a função global está preservada (Figuras 3 e 4).

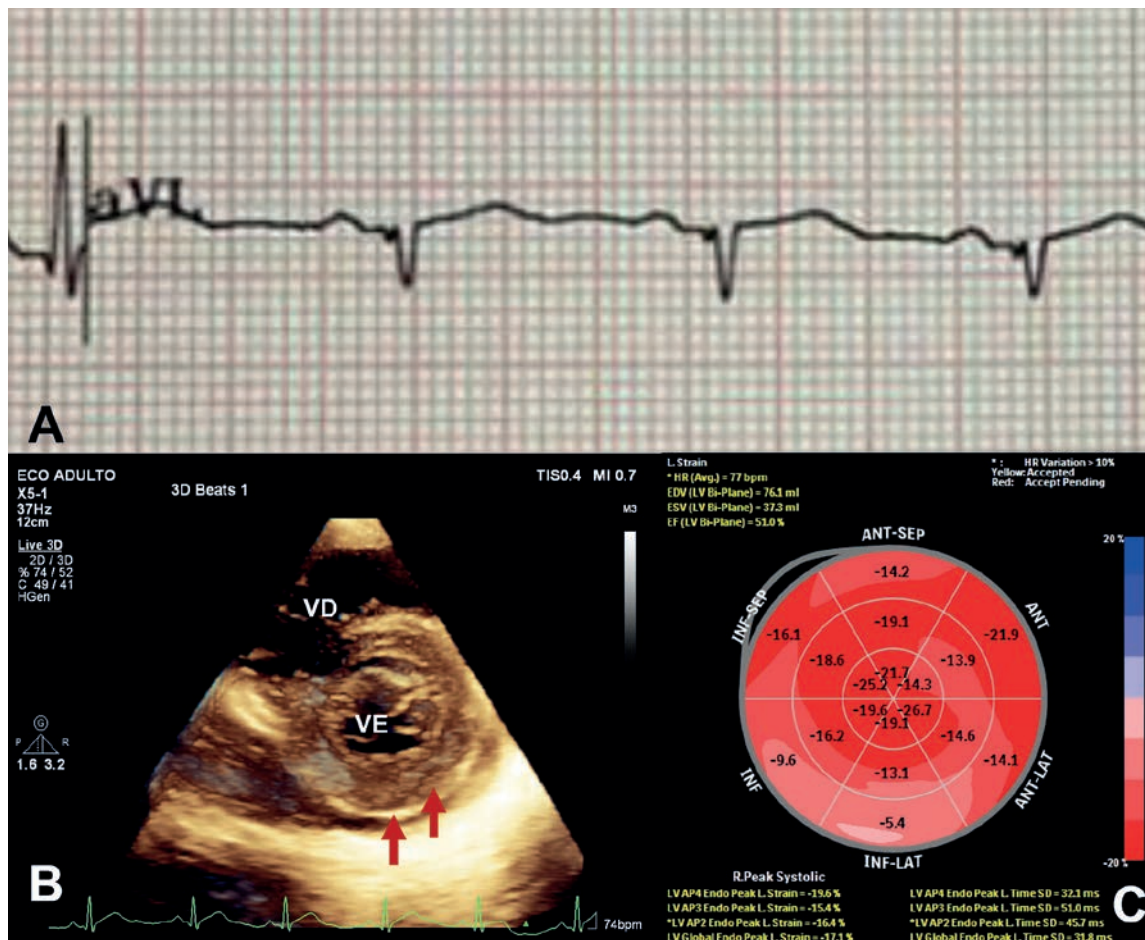


Figura 3

Paciente masculino, 8 anos, com dor torácica típica, TnT=484 (corte <16) e NT-pró-BNP=1848 (corte <400): **A**- ECG mostrando a fragmentação do complexo QRS na derivação aVL. **B**- ETT 3D (eixo curto) evidenciando espessamento do pericárdio visceral e parietal e pequena lâmina de derrame pericárdico (setas). **C** - *Strain global longitudinal* (SGL) apresentando a hipocinesia ínfero-lateral e inferior basal, comprometimento mais comum nas miopericardites.

TnT: troponina T; ETT 3D: ecodoppler transtorácico tridimensional

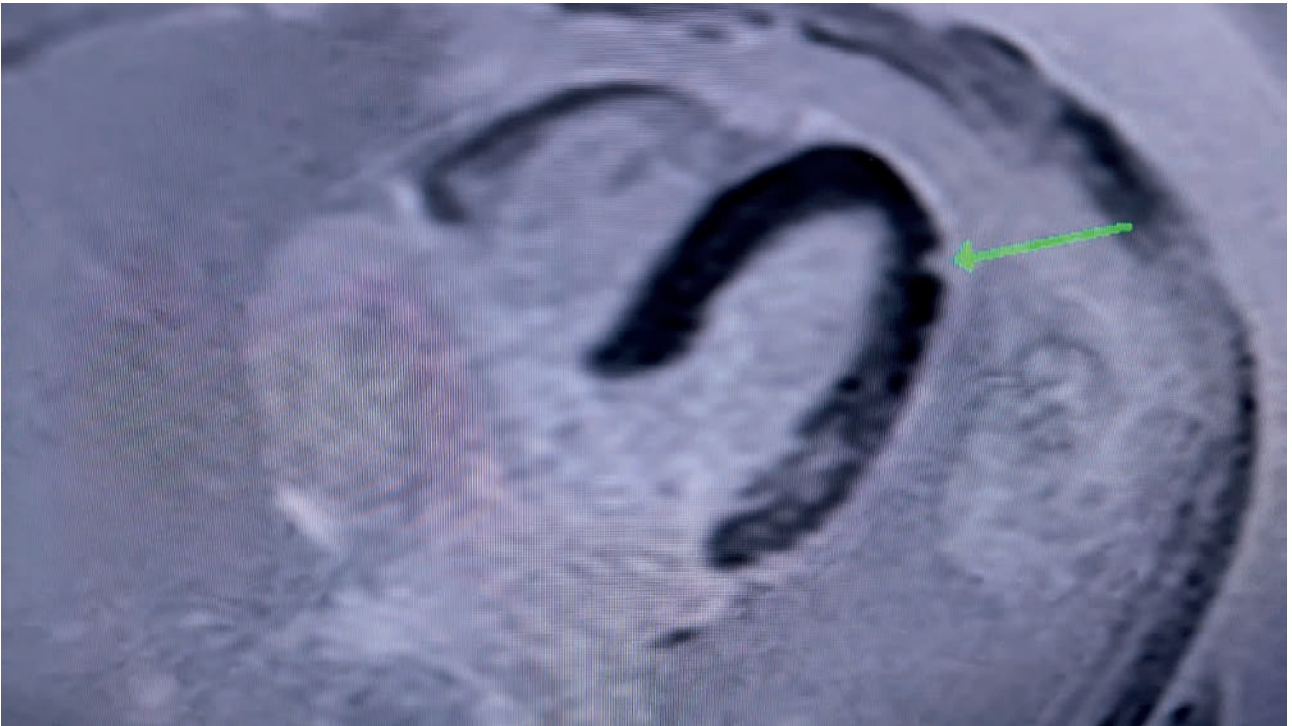


Figura 4

Imagem de RM cardíaca em eixo curto evidenciando o realce tardio (*late enhancement*) na parede infero-lateral do ventrículo esquerdo (setas) na sequência T2 mapping.

RM: ressonância magnética

FATO NÚMERO 8 – A RESSONÂNCIA CARDÍACA (RC) É O NOVO PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO

A RC deve ser feita em todo paciente com suspeita de MA, nas primeiras 2 a 3 semanas, e se tornou o padrão ouro na caracterização não invasiva de MA, ao reconhecer e quantificar a presença da inflamação e da fibrose miocárdica. Ao lado disso, avalia-se a espessura das paredes ventriculares, morfologia e tamanho das cavidades e as funções sistólica e diastólica. O edema miocárdico tende a desaparecer

após 4 semanas e a captação tardia do gadolínio se associa à fibrose. Após 6 a 12 meses, uma nova RM não apresenta edema ou captação tardia do gadolínio, e isto significa bom prognóstico. A avaliação de MA pela RM envolve radiologistas experientes, equipamentos e softwares adequados – mapeamento T1, T2 e cálculo do volume extracelular e o emprego de critérios padronizados para MA.

Os critérios de Lake Louise: presença de edema miocárdico nas imagens ponderadas em T2, aumento significativo da intensidade de sinal nas imagens com a técnica de

realce global precoce e presença de áreas de necrose e/ou fibrose na sequência de realce tardio, devem ser empregados e quando presentes apresenta a sensibilidade de 96,2% para o diagnóstico de MA. Classicamente, a fibrose associada a miocardites envolve as porções subepicárdicas, miocárdicas e mesocárdicas, diferente do acometimento da doença isquêmica miocárdica, que envolve a região subendocárdica ou acometimento transmural.

FATO NÚMERO 9 – DIRETRIZES BRASILEIRAS DE MIOCARDITE

As miocardites representam condições heterogêneas, estabelecendo caminhos para a prática clínica com amplo espectro clínico com quadro assintomático, passando pelas arritmias ao choque cardiogênico e que possuem um fenômeno comum, a inflamação miocárdica. É hoje uma área de rápida e crescente evolução. Diretrizes de sociedades médicas possuem importantes finalidades, atualizando os profissionais, estabelecendo recomendações embasadas em evidências científicas, apontando para áreas de incertezas, que necessitam de um maior discernimento de novas pesquisas e colaboram para melhor aplicabilidade na prática clínica. A nova diretriz de miocardites da SBC traz esses pontos e orienta o emergencista, o intensivista e o cardiologista no sentido de abordar os casos suspeitos de MA, desde pacientes pediátricos até portadores de neoplasias, em uso de imunoterapia.

FATO NÚMERO 10 – MIOCARDITES, TRATAMENTOS PERSONALIZADOS

Na maioria dos casos de MA, a terapia instituída é baseada nos sintomas de dor torácica, palpitação (arritmias), de dispneia e insuficiência cardíaca. Não há hoje comprovada terapia modificadora de doença para a maioria dos pacientes, não sendo recomendado o uso de corticosteroides ou colchicina, pela ausência de evidência nesse cenário. Porém, para casos de miocardite fulminante buscamos atuar sobre o quadro hemodinâmico e sermos guiados também para o padrão histológico – tipo infiltrado inflamatório e a presença viral. Os indivíduos que se apresentam com estabilidade hemodinâmica, na fase inicial da MA, são encaminhados para suporte circulatório com aminas vasoativa/ inotrópicos positivas parenterais e encaminhados para centros que possuam suporte mecânico circulatório e biópsia endomiocárdica. Nesses casos a biópsia é feita para avaliar a presença de vírus cardioprotópicos e de inflamação/ endomiocárdica. Recentemente, a American Heart Association recomendou a utilização de uma dosagem alta de esteroide, antes mesmo da realização de BEM, uma abordagem pragmática, frente ao potencial da piora de multiplicação viral quando utilizamos esteroide na presença de vírus mapeado.

O suporte mecânico hemodinâmico com o uso da ECMO tem permitido descomprimir o coração e dar suporte ao período

crítico da inflamação e da disfunção miocárdica. Nos casos em que não se consegue estabilização hemodinâmica, o uso do ventrículo artificial pode ser útil para auxiliar a recuperação ou servir como ponte para o transplante cardíaco.

FATO NÚMERO 11 – AS DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES E INFLAMATÓRIAS PODEM SE APRESENTAR COMO MIOPERICARDITE

Muitas doenças inflamatórias e autoimunes podem ter como apresentação inicial ou expressão clínica nas reagudizações a miopericardite. Faz-se necessário, principalmente nos casos em que uma associação com quadro infeccioso é descartada e na presença de história pessoal ou familiar positiva, que colagenoses e outras doenças de autoimunidade possam ser descartadas.

FATO NÚMERO 12 - MIOCARDITE AGUDA POR IMUNOTERAPIA: UMA CONDIÇÃO POLEMICAMENTE GRAVE

Atualmente, mais de 50 indicações são aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) para o uso dos inibidores de *immunecheckpoint* (ICI) no câncer. A MA, associada ao ICP, ocorre frequentemente ao redor do 34º dia e a mortalidade varia entre 15% e 50% e o risco anual para miocardite é de 1,8%.

Os sintomas variam de dor torácica, associada ou não a dispneia e fadiga, ou até a formas graves como choque cardiogênico durante a terapêutica. A apresentação pode se dar apenas com aumento das troponinas ou cursar com uma forma fulminante com instabilidade, arritmias ventriculares e bloqueios intracardíacos. Os fatores de risco são idade, sexo feminino, obesidade, diabetes e o uso constante de dois ICP. Achados do ECG são principalmente a taquicardia, alterações não específicas do segmento ST, inversão da onda T e principalmente o QRS alargado. A dosagem do BNP/Pró-BNP e das troponinas torna-se uma boa prática antes do uso desses medicamentos, e após cada ciclo, na presença de miocardite, os peptídeos estão elevados em 50%, enquanto as troponinas em 90%. O ecocardiograma na presença de MA por ICI pode ter fração de ejeção normal em mais de 50% dos casos – anormalidades de fração de ejeção global e segmentar do ventrículo esquerdo (FEVE) <16% têm sido observados mesmo na presença da fração de ejeção preservada e sem impacto fragmentar.

A cardiotoxicidade induzida por medicamentos da classe inibidores de *immunecheckpoint* tem sido observada em indivíduos com ou sem história de doença cardíaca prévia ou de fatores de risco cardiovascular. Várias têm sido as condições descritas, como miocardite, pericardite, arritmias e vasculites. Medicamentos como nivolumabe e ipilimumabe, entre outros

medicamentos dessa classe, são capazes de desencadear miocardite aguda, podendo ocorrer até mesmo na primeira dose do medicamento. Os pacientes apresentam, comumente, dispneia, dor torácica, arritmias, cursando com aumento de troponinas, alterações eletrocardiográficas e de BNP.

Existe um sistema que define um estadiamento, variando o grau das formas: G1, forma leve, com apenas aumento de troponina e/ou BNP na ausência de sintomas e eletrocardiograma normal; G2, com sintomas leves e com os biomarcadores cardíacos elevados, e surgindo novas anormalidades no eletrocardiograma, porém sem retardo na condução intracardíaca; G3 tem sintomas moderados, com biomarcadores anormais e distúrbios de condução, e o G4 apresenta de moderada a grave disfunção do ventrículo esquerdo, necessitando o uso de medicamento endovenoso, sendo definido como uma condição de risco de vida.

O manuseio desses pacientes deve ser feito com o apoio de um cardiologista com experiência em cardio-oncologia, devendo ser retirados os inibidores de *imunochekpoint*. Nos pacientes com as formas leves (G1), a droga pode ser reintroduzida após a normalização dos biomarcadores. Para os indivíduos a partir do estágio G2, deve ser feito o início de altas doses de prednisolona, 1 a 2mg/kg/dia, administrado via oral ou intravenosa, durante a internação dos pacientes. Já nos pacientes que não respondem a corticosteroides, o emprego

de micofenolato, infliximabe ou globulina antitimócito deve ser adicionado. Em casos refratários, dois novos medicamentos, o abatacept ou o alemtuzumabe (bloqueador do CD52), podem ser administrados, dado o elevado risco de vida.

O ecocardiograma pode ser normal e o modelo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é observado em 50% dos casos. Por outro lado, a ressonância cardíaca pode, também, ser normal em um número expressivo de pacientes. A biópsia miocárdica deve ser considerada nos casos em que o paciente não responde à estratégia inicial com corticosteroides.

FATO NÚMERO 13 – MIOPERICARDITE: O DESAFIO DE AFASTAR INFARTO NA SALA DE EMERGÊNCIA

Pacientes com miocardite podem cursar com aumento da troponina e/ou anormalidades da função sistólica global ou segmentar, apresentando dor torácica que simula infarto agudo do miocárdio. Isso, então, traz aos emergencistas, principalmente na presença de um eletrocardiograma compatível ao infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST, a necessidade de afastar a presença de infarto agudo do miocárdio e de encaminhar o paciente para a terapia de reperfusão.

Alguns achados no eletrocardiograma apontam na direção de uma miocardite, como por exemplo a presença de uma

fragmentação do QRS (ver figura 3), que corresponde às áreas em que existe fibrose, frequentemente observadas na parede infero-lateral do ventrículo esquerdo.

Os pacientes de baixo risco, mas com suspeita de miocardite simulando infarto, devem ser submetidos a angiotomografia coronariana, enquanto indivíduos com múltiplos fatores de risco, a exemplo de pacientes idosos, a coronariografia deve ser realizada de rotina.

A ressonância cardíaca é útil para confirmar a presença de edema miocárdico e/ou fibrose na região mesocárdica ou epicárdica das partes lateral e infero-lateral, podendo ser utilizada para corroborar o diagnóstico de miocardite. Vale ressaltar que um infarto agudo do miocárdio costuma ocasionar áreas de acometimento subendocárdico ou transmural do ventrículo esquerdo, embora alguns casos de miocardite possam apresentar, também, um acometimento transmural.

FATO NÚMERO 14 – OS CASOS DE MIOCARDITE POR VACINA SÃO RAROS

A miocardite relacionada às vacinas já foi relatada na literatura como evento adverso em diferentes imunobiológicos. Nesse sentido, observou-se alguns casos decorrentes das vacinas m-RNA contra o Sars-Cov2 que se apresentaram de forma eventual (1:187 mil vacinados) e com resolução espontânea em sua maioria.

FATO NÚMERO 15 – MIOCARDITE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA CONDIÇÃO POUCO DIAGNOSTICADA NA SALA DE EMERGÊNCIA

A miocardite em crianças é uma das causas de insuficiência cardíaca, sendo que casos leves, ou que aconteçam dentro de um quadro de infecção respiratória, não são diagnosticados, visto que muitos pacientes não possuem seus biomarcadores cardíacos avaliados e não realizam o ecocardiograma e o eletrocardiograma.

Em relação aos sintomas, muitos apresentam dispneia e taquicardia, e sendo assim, a sensação presente, diante do quadro clínico e dos níveis de suspeita clínica, é a de necessidade de elaboração de protocolos para identificar os pacientes pediátricos com miocardite, e não apenas aqueles com insuficiência cardíaca já estabelecida e aqueles pacientes que adentram à emergência com queixa de dor no peito, com história de doença infecciosa prévia. Ademais, o uso da ressonância magnética cardíaca tem aumentado o diagnóstico de miocardite em crianças, mesmo em pacientes que apresentam fração de ejeção preservada e ecocardiograma normal.

Em nossa pós-graduação, na Universidade Federal Fluminense, iniciamos um projeto chamado ChARisMA (**C**hildren and **A**dolescents **M**yocarditis **A**nd **C**ardiomyopathies **R**egistry), que vem estudando miocardite em crianças e adolescentes, com

uma quantidade expressiva de suspeitos de miocardite, sendo possível identificar, na pandemia, pacientes que apresentaram os critérios MIS-A e MIS-C.

Além disso, atualmente ficamos muito atentos às formas ligadas à febre reumática, às doenças autoimunes e inflamatórias e àquelas crianças que foram submetidas a medicamentos com cardiotoxicidade, como as quimioterapias utilizadas para alguns tipos de tumores comuns à infância.

FATO NÚMERO 16 – A CONEXÃO DE PESQUISA CLÍNICA DAS MIOCARDITES NA PRÁTICA DIÁRIA, A NOVA FRONTEIRA

A Universidade Federal Fluminense começou, há três anos, a desenvolver um registro de miocardites e miocardiopatias em crianças e adolescentes, denominado ChARisMA, e tem incorporado a cardiogenética (Projeto RENÔMICA – Ministério da Saúde/INC) e a cardi imunologia/ cardiorreumatologia.

Na pandemia, muito estudamos sobre MIS-C e miocardite nessa população e estaremos continuamente discutindo e estudando novos marcadores, como ECG e os achados da fragmentação no ECG, nas endocardites, o papel da metagenômica e das técnicas avançadas de imagem – ecocardiograma com *strain*, ressonância cardíaca, cintilografia miocárdica com gálio-67 e PET-CT FDG.

CONCLUSÃO

A MA é uma condição inflamatória de início recente, frequentemente de origem viral, cujo diagnóstico definitivo é histopatológico (biópsia endomiocárdica) e que pode ter um curso clínico heterogêneo. Ao lado de formas (<30 dias) benignas, assume um espectro de apresentação clínica de elevado risco: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, com instabilidade hemodinâmica e choque cardiogênico. Ao lado disso, novos modelos de MA foram recentemente descobertos – relacionados à Covid-19, pós-vacinal, aos indicadores de inibidor de imunoterapia no tratamento de câncer. Os métodos avançados de imagem, em particular a ressonância cardíaca e biomarcadores, têm permitido o diagnóstico mais invasivo, com elevada probabilidade e o início do tratamento com corticosteroide em altas doses, para as formas fulminantes e ligadas à imunoterapia usada no tratamento de câncer. Os emergencistas, intensivistas e cardiologistas têm empregado o uso do suporte mecânico respiratório para as formas com grave instabilidade hemodinâmica.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é parte da produção da Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares na UFF com o objetivo de desenvolver o conhecimento da pesquisa para profissionais médicos que atuam na prática clínica, cuidando dos pacientes com cardiopatias inflamatórias. Agradecemos

ao projeto RENOMICA (Rede Nacional de Genética Cardíaca), em nome da Prof^ª Dra. Adriana Carvalho, do Instituto Nacional de Cardiologia - INC e do Ministério da

Saúde que em parceria com o grupo de registro das miocardites ChARisMa tem trabalhado com Medicina de Precisão acessível a todos os pacientes do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi FL, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020, 141, E69-E92. [CrossRef] [PubMed].
2. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013, 34, 2636-2648. [CrossRef] [PubMed].
3. Law YM, Lal AK, Chen S, iháková D, Cooper LT Jr., Deshpande S, Godown J, Grosse-Wortmann L, Robinson JD, Towbin JA. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021, /44, e123-e135. [CrossRef] [PubMed].
4. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017, 19, 63. [CrossRef] [PubMed].
5. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021, /8, 169-193. [CrossRef].
6. Montera, Marcelo Westerlund et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2022. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, p. 143-211, 2022.
7. Pomiatto, Elettra et al. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far?. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 9, n. 5, p. 143, 2022.
8. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Cardiovascular toxicities in pediatric cancer survivors. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):533-44. doi: 10.1016/j. ccl.2019.07.002.
9. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *oncologist*. 2018;23(8):874-78. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0157.
10. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation*. 2019;140(2):80-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
11. Law, Yuk M, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 144, n. 6, p. e123-e135, 2021.
12. Pillay, Jennifer et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ*, v. 378, 2022.
13. Torbey AFM, Grippa de Souza ALAA, Bustamante ACD, Brandão ACZ, Abdallah LR, March e Souza YPD, Mesquita ET. Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2021; 1(1):44-54. doi: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210008>
14. Bajaj R, Sinclair HC, Patel K, Low B, Pericao A, Manisty C, et al. Delayed-onset myocarditis following COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):e32-e34. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00085-0.

15. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 39 (2021) 3037–3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054
 16. Piazza I, Ferrero P, Marra A, Cosentini R. Early Diagnosis of Acute Myocarditis in the ED: Proposal of a New ECG-Based Protocol. *Diagnostics* 2022, 12, 481. doi: 10.3390/diagnostics12020481
 17. Buttà C, Zappia L, Laterra G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25:e12726. doi: 10.1111/anec.12726
-

Bradiarritmias: do diagnóstico ao tratamento

Bradyarrhythmias: from diagnosis to treatment

Luiz Eduardo Montenegro Camanho¹

Gustavo Vignoli dos Santos¹

Isabelle Mendes Rodrigues Salomão¹

¹ Hospital Pró-Cardíaco – Rio de Janeiro

Correspondência

Luiz Eduardo Montenegro Camanho
Rua Real Grandeza 108/124 – Botafogo
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22281-034
E-mail: lecamanho@gmail.com

RESUMO

As bradiarritmias, que são os distúrbios do ritmo que cursam com frequência cardíaca baixa (menor que 60 bpm), representam uma causa frequente de atendimento na sala de emergência e de elevada relevância na prática clínica. O adequado reconhecimento clínico e eletrocardiográfico desta condição é fundamental diante da prevalência elevada com que ocorre. Neste capítulo, serão revisadas os principais aspectos clínicos, formas de apresentação, diagnóstico eletrocardiográfico e conduta terapêutica mais adequada para cada paciente. Esta última envolve medidas não farmacológicas até a indicação de marcapasso provisório ou definitivo.

Palavras-chave: bradicardia, arritmia, marcapasso, síncope.

ABSTRACT

Bradyarrhythmias, which are rhythm disorders that occur with a low heart rate (less than 60 bpm), represent a frequent cause of emergency room care and are highly relevant in clinical practice. Adequate clinical and electrocardiographic recognition of this condition is essential in view of the high prevalence with which it occurs. In this chapter, the main clinical aspects, forms of presentation, electrocardiographic diagnosis and the most appropriate therapeutic approach for each patient will be reviewed. The latter involves non-pharmacological measures until the indication of a temporary or permanent pacemaker.

Keywords: bradycardia, arrhythmia, pacemaker, syncope.

INTRODUÇÃO

Bradiarritmia é definida como o alentecimento da frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto (bpm) em adultos e que pode cursar ou não com sintomas de baixo débito cardíaco. De forma geral, as bradiarritmias dividem-se em: disfunção sinusal, bloqueios atrioventriculares e hipersensibilidade do seio carotídeo.

Disfunção Sinusal

O nodo sinusal ou sinoatrial (NSA) é o marcapasso natural do coração localizado na junção do átrio direito com a veia cava superior, próximo ao apêndice atrial direito e de localização subepicárdica. Apresenta dois tipos celulares: células P (*pale cells*) – células automáticas e responsáveis pela atividade do marcapasso intrínseca; e as

fibras nodais, que estão em contato direto com o miocárdio atrial adjacente.⁽¹⁾

Esta estrutura recebe importante influência autonômica simpática (fibras terminais pós-ganglionares) e parassimpática.

A disfunção do nodo sinusal (DNS) pode ser classificada como intrínseca (degeneração das células marcapasso) ou extrínseca (causada por fatores externos, como drogas cronotrópicas negativas ou influência autonômica parassimpática aumentada). As condições clínicas associadas são doença arterial coronariana aguda ou crônica, cardiomiopatias em geral, hipertensão arterial sistêmica, doenças infiltrativas (como amiloidose, sarcoidose e hipotireoidismo), pós-transplante cardíaco, congênito, distrofias musculares, miocardite, cardiopatias congênitas (comunicação interatrial) e pós-operatório de cirurgia de Senning ou Mustard (d-TGA).^(2,3)

O diagnóstico desta condição é basicamente eletrocardiográfico e se caracteriza pelo achado de uma das alterações listadas no Quadro 1.

Quadro 1

Achados eletrocardiográficos da disfunção sinusal

Bradicardia sinusal
Pausa sinusal
Bloqueio sinoatrial
Pausa pós-extrassistólica exacerbada
Ritmos de escape
Síndrome taquibradiarritmia

No momento do diagnóstico da DNS, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam algum grau de doença da condução atrioventricular (AV), tais como intervalo PR prolongado, bloqueios de ramo ou bloqueios atrioventriculares.⁽⁴⁾

Na faixa etária pediátrica, a principal manifestação eletrocardiográfica são os ritmos de escape^(5, 6) (Figura 1) e, na faixa etária adulta, é a síndrome taquibradiarritmia, em que o paciente alterna períodos de ritmo taquicárdico (geralmente, fibrilação atrial) com períodos de bradiarritmia⁽⁷⁾ (Figura 2).

A DNS foi originalmente descrita por Lown em 1967 como a ocorrência de bradicardia após cardioversão elétrica de fibrilação atrial (Figura 3)⁽⁸⁾.

Os sintomas comumente associados são adinamia, cansaço aos esforços, tonteira, pré-síncope ou síncope. Outros sintomas descritos são irritabilidade, letargia, distúrbios do sono, perda de memória e do apetite. No entanto, não raramente os pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves e inespecíficos, o que torna difícil a correlação clínico-eletrocardiográfica. A grande maioria dos pacientes tem idade superior a 50 anos⁽⁹⁾.

O mecanismo da síncope na DNS comumente está relacionado à síndrome taquibradi, em que se observa uma pausa sinusal marcante após o término de uma taquicardia. Pelo fato da fibrilação atrial ser a taquiarritmia mais frequentemente

associada, esta população idosa é de elevado risco para ocorrência de um AVC (acidente vascular cerebral) cardioembólico, que pode ser a primeira manifestação da DNS.

A definição individual do risco embólico de cada paciente e, conseqüentemente, as indicações de anticoagulação plena devem ser rigorosamente seguidas.



Figura 1
Ritmo de escape juncional (ausência de onda P, intervalo RR regular e QRS estreito)



Figura 2

Síndrome taquibradiarritmia. Após a reversão de uma taquiarritmia atrial, se observa uma pausa marcante e ritmo sinusal bradicárdico seguido de um batimento de escape juncional.

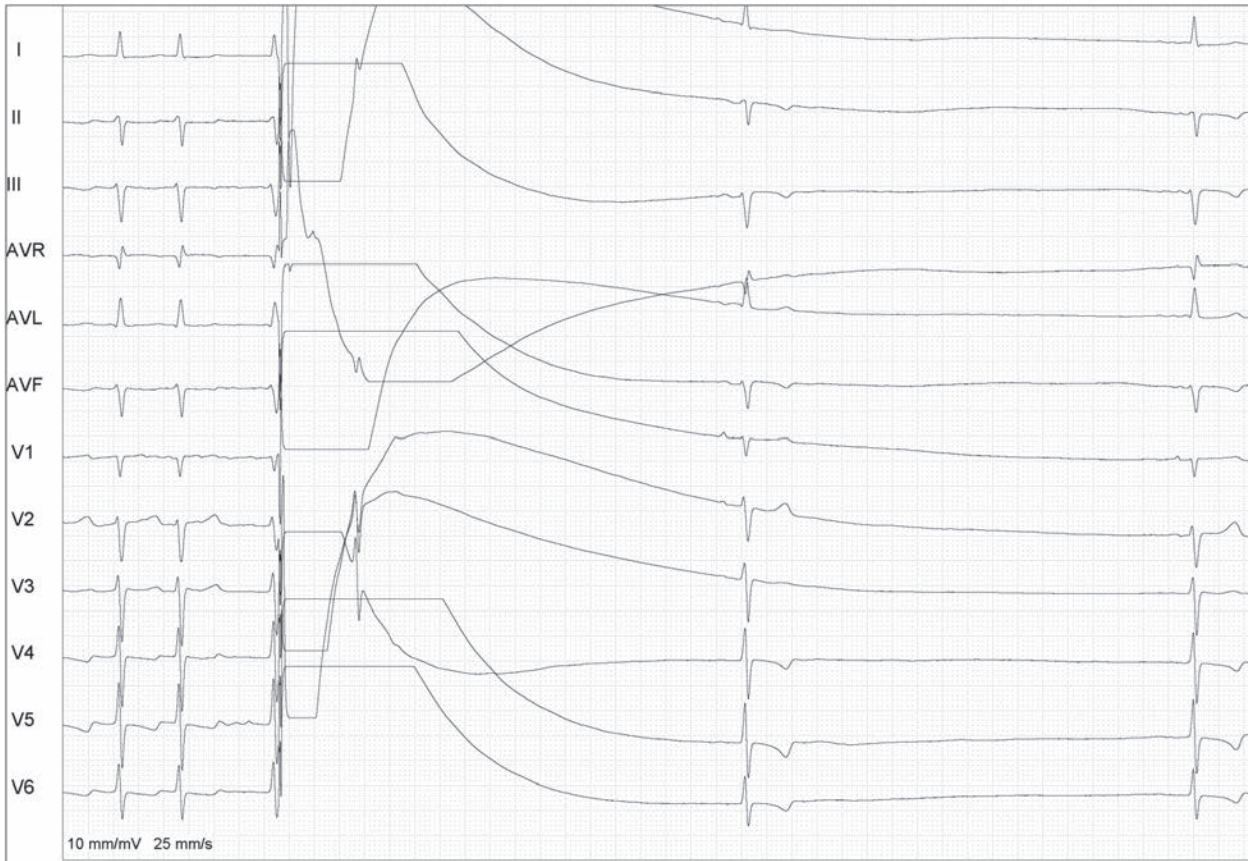


Figura 3

Ritmo sinusal bradicárdico após cardioversão elétrica de fibrilação atrial (descrição clássica da disfunção sinusal).

A bradicardia sinusal (Figura 4) é um achado comum e relativamente precoce. Vale ressaltar que, mesmo em indivíduos jovens e atletas, uma frequência sinusal abaixo de 40 bpm na vigília não é o usual, o que deve aumentar a suspeição clínica desta condição. Tanto a bradicardia sinusal como a incompetência cronotrópica podem causar diminuição importante na capacidade de exercício e fadiga. Estima-se que incompetência cronotrópica está presente em até 60% dos pacientes portadores de DNS, e esta é definida por um aumento da

frequência sinusal abaixo da considerada normal em resposta ao exercício, isto é, um platô menor que 70% a 75% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade ($220 - \text{idade}$) ou incapacidade de atingir uma frequência sinusal de 100 a 120 bpm no esforço máximo.^(10,11) Conforme mencionado anteriormente, as medidas profiláticas de eventos cardioembólicos devem ser sempre rigorosamente seguidas. Na forma extrínseca da DNS, o tratamento e a correção da doença de base geralmente se correlacionam com a resolução da bradiarritmia.⁽¹²⁾

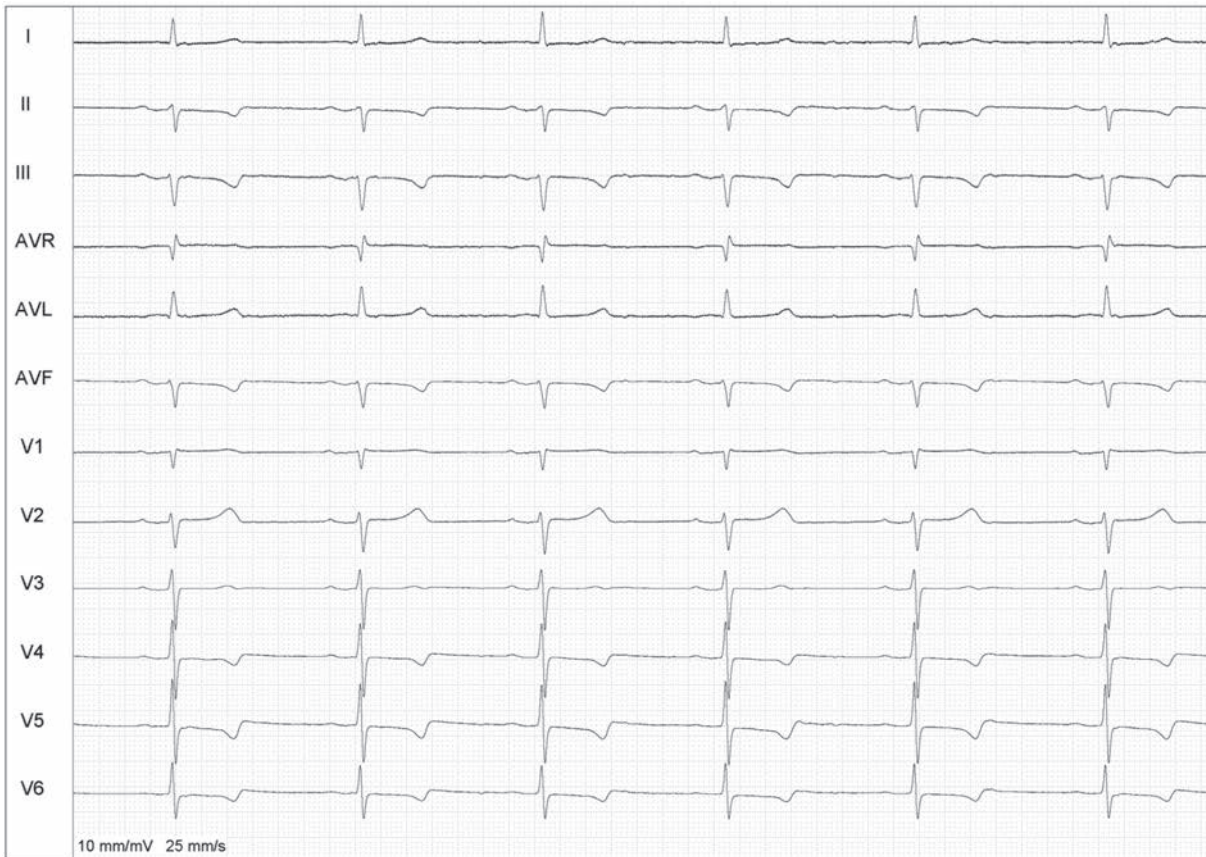


Figura 4

Bradicardia sinusal (FC em torno de 40 bpm) em portador de disfunção sinusal intrínseca (não relacionada ao uso de drogas cronotrópicas negativas ou doença clínica de base).

Bloqueios Atrioventriculares (BAVs)

O nodo atrioventricular (NAV) é uma estrutura subendocárdica localizada no átrio direito baixo, próximo ao óstio do seio coronário, e apresenta relação direta com a raiz da aorta (cúspide não coronariana).⁽¹³⁾ Divide-se em três regiões: AN (atrio-nodal, que corresponde à transição entre o miocárdio atrial e a região central do NAV); N (nodal, que corresponde ao NAV propriamente dito); e NH (nodo-hissiana, que corresponde à transição entre NAV e as fibras no feixe His).⁽¹⁴⁾

Os BAVs representam distúrbios da condução atrioventricular que ao ECG se traduzem por alterações entre a onda P e o complexo QRS (intervalo PR). Os BAVs podem ter localização nodal (pré-hissiana) ou distal (infra-hissiana).⁽¹⁵⁾ De um modo geral, os bloqueios nodais costumam ser benignos com complexo QRS estreito e prognóstico favorável. Os bloqueios intra ou infra-hissianos costumam cursar com complexo QRS mais alargado, sintomas de baixo débito cardíaco e prognóstico mais reservado quanto à evolução para formas mais avançadas de bloqueio.

Quanto à classificação geral, os BAVs dividem-se em 1º, 2º e 3º grau, conforme o Quadro 2.

Quanto à etiologia, os BAVs podem ser de caráter congênito (geralmente associado à autoimunidade materna – lúpus neonatal) ou adquirido.

O BAV total congênito⁽¹⁶⁾ resulta da má-formação embriogênica do NAV, e sua incidência varia de 1 em cada 15.000 a 1 em cada 22.000 nascidos vivos. Aproximadamente 50% dos casos têm associação com outras doenças cardíacas congênitas. A autoimunidade materna está fortemente relacionada ao BAV total congênito. Os anticorpos maternos (Anti-Ro e Anti-La) atravessam a barreira placentária e atingem especificamente o sistema de condução fetal levando ao BAV total, que é uma importante causa de hidropsia fetal.⁽¹⁷⁾

Dentre as causas adquiridas destacam-se o uso de drogas cronotrópicas negativas, infarto agudo do miocárdio (IAM) e coronariopatia crônica, doença degenerativa, doenças infecciosas, doenças infiltrativas e causas iatrogênicas.

Quadro 2

Classificação geral dos bloqueios atrioventriculares

Bloqueio atrioventricular de 1º grau
Bloqueio atrioventricular de 2º grau - Mobitz I - Mobitz II - Avançado
Bloqueio atrioventricular de 3º grau ou total

Vários fármacos podem piorar a condução AV e causar ou agravar qualquer tipo de BAV, como betabloqueadores, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio e antiarrítmicos. Entretanto, estes efeitos acometem mais comumente indivíduos com doença preexistente do sistema de condução, sendo rara a ocorrência de BAV em pacientes com sistema de condução intacto.

A incidência dos BAVs em pacientes com síndrome coronariana aguda (IAM) varia de 12% a 25%. O BAV 1º grau está normalmente associado ao infarto de parede inferior, e é causado pelo tônus vagal aumentado. O BAV 2º grau Mobitz I geralmente é transitório e assintomático e raramente evoluiu para formas avançadas de BAV. O BAV total ocorre em 8% a 13% de todos os casos e, apesar de poder haver resolução espontânea após o evento agudo, há risco aumentado de taquicardia e fibrilação ventricular, edema pulmonar e maior mortalidade intra-hospitalar.

A doença degenerativa do sistema de condução cardíaco é a causa adquirida mais comum de BAV, sendo responsável por 50% dos casos. A calcificação da válvula aórtica e, menos comumente, da válvula mitral pode estar associada à ocorrência de BAVs.

Dentre as causas infecciosas destacam-se a cardiopatia chagásica⁽¹⁸⁾ e a febre reumática, sendo estas responsáveis por 3% do total de casos de BAV. A amiloidose, o mixedema e a sarcoidose são exemplos de cardiomiopatias infiltrativas associadas ao BAV.

Cirurgia cardíaca pode gerar dano isquêmico ou traumático do sistema de condução causando BAV em graus variados, ocorrendo mais comumente na cirurgia de troca valvar aórtica (também no implante percutâneo – TAVI), e menos frequentemente na cirurgia de revascularização⁽¹⁹⁾. A alcoolização septal em pacientes com forma obstrutiva da cardiomiopatia hipertrófica também pode resultar em BAV. Outras causas iatrogênicas de BAV seriam a cateterização direita em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo prévio e ablação por cateter de taquicardia por reentrada nodal ou de vias acessórias para-hissianas.

1. Bloqueio Atrioventricular 1º grau

O BAV de 1º grau se caracteriza pela presença de ritmo sinusal, condução AV 1:1 e intervalo PR acima de 200 milissegundos (Figura 5). Na grande maioria dos casos (cerca de 75%) é tradução de um bloqueio proximal ou nodal e de caráter benigno. Frequentemente observado em jovens, indivíduos bem treinados fisicamente e

durante o sono, como manifestação apenas de hipervagotonia.

A prevalência descrita na população em geral varia de 2% a 14%. Ocorre com maior frequência nos pacientes portadores de cardiopatia estrutural, como cardiopatia isquêmica crônica, cardiomiopatia arritmogênica e cardiomiopatia hipertrófica. O BAV 1º grau é um critério menor para o diagnóstico de febre reumática aguda, segundo os critérios revisados de Jones de 2015.⁽²⁰⁾

A conduta geralmente é expectante, devendo-se evitar a utilização de medicamentos com ação nodal que possam potencializar o bloqueio, como betabloqueadores, antagonistas de cálcio e antiarrítmicos em geral.

2. Bloqueio Atrioventricular 2º Grau

A característica eletrocardiográfica dos BAVs 2º grau é a presença de onda P bloqueada ao ecocardiograma (ECG), ou seja, onda P não seguida de complexo QRS. Subdivide-se em três tipos: Mobitz I, Mobitz II e avançado ou de alto grau.



Figura 5

Bloqueio AV 1º grau – Intervalo PR: 400 ms – condução AV 1:1

Na descrição numérica dos bloqueios AV em geral, o primeiro algarismo diz respeito à onda P e o seguinte à onda R (complexo QRS). Por exemplo: 3:2 (três ondas P para dois QRS); 4:3; 5:4 etc.

2.1. Bloqueio Atrioventricular 2º Grau Mobitz I

As características eletrocardiográficas clássicas do BAV de 2º grau Mobitz I (Figura 6), também chamado de Wenckebach, seriam:

1. Prolongamento progressivo do intervalo PR até a ocorrência de uma onda P bloqueada. Em seguida, o ciclo é reiniciado, retornando à condução AV.
2. O intervalo PR que sucede a onda P bloqueada é menor que o intervalo PR que antecede o bloqueio.
3. Encurtamento progressivo do intervalo RR até a onda P bloqueada.

De forma similar ao BAV 1º grau, o BAV de 2º grau Mobitz I em aproximadamente 75% dos casos é expressão de um bloqueio nodal e com bom prognóstico,⁽²¹⁾ sendo um achado frequente em jovens, atletas e durante o sono (hipervagotonia). Em pacientes na fase aguda do infarto, o BAV de 2º grau Mobitz I geralmente acompanha o infarto inferior, sendo transitório, e normalmente não requer marcapasso.

2.2. Bloqueio Atrioventricular 2º Grau Mobitz II

As características eletrocardiográficas clássicas do BAV de 2º grau Mobitz II seriam:

1. Ocorrência de ondas P bloqueadas em caráter intermitente e súbito.
2. Os intervalos PR que antecedem e que sucedem a onda P bloqueada permanecem fixos, aceitando-se no máximo um incremento de 40 ms.

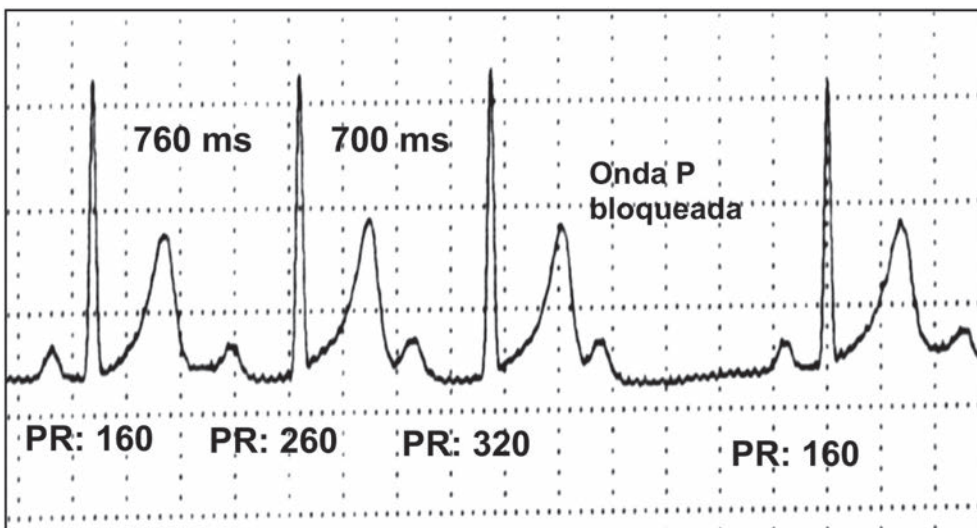


Figura 6

Bloqueio AV 2º grau Mobitz I ou Wenckebach – aumento progressivo do intervalo PR. O intervalo PR que antecede a onda P bloqueada é maior que o intervalo PR que sucede a onda P. Encurtamento do intervalo RR (sequência 4:3).

O BAV 2º grau Mobitz II é tradução de um bloqueio distal (intra ou infra-hissiano) na quase totalidade dos casos, traduzindo doença grave do sistema de condução, e pode anteceder um episódio de síncope por BAV avançado ou BAV total.⁽²²⁾ O tratamento de escolha é o implante de marcapasso definitivo dupla-câmara, pela elevada probabilidade de evolução para formas mais avançadas de BAV (Figura 7). Quando associado a IAM anterior, apresenta elevada taxa de mortalidade, geralmente por falência de bomba.

2.3. Bloqueio Atrioventricular 2º Grau Avançado ou de Alto grau

O BAV 2º grau avançado ou de alto grau se caracteriza pela presença de mais

de 50% dos impulsos atriais bloqueados, ou seja, se observa duas ou mais ondas P bloqueadas – sequência 3:1 ou mais (Figura 8). Juntamente com o BAV total, é o ritmo associado ao ataque de Stock-Adams (síncope maligna com bradiarritmia). Vale lembrar que, atualmente, este termo não foi mantido. Pode ocorrer em pacientes com IAM inferior e está associado a um dano miocárdico mais extenso e com maior taxa de mortalidade do que os pacientes sem o bloqueio.

O tratamento é o implante de marcapasso provisório nos indivíduos sintomáticos, seguido do implante do marcapasso definitivo dupla-câmara, pelo risco de assistolia e morte associado a esta condição.⁽²³⁾

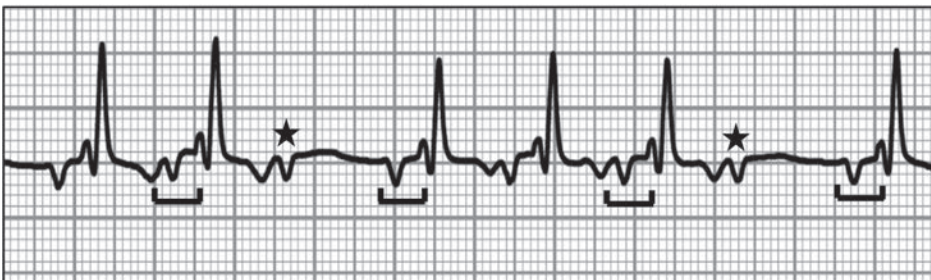


Figura 7

Bloqueio AV 2º grau Mobitz II – o intervalo PR que antecede a onda P bloqueada é idêntico ao intervalo PR que sucede a onda P bloqueada – sequência 3:2 e 4:3.

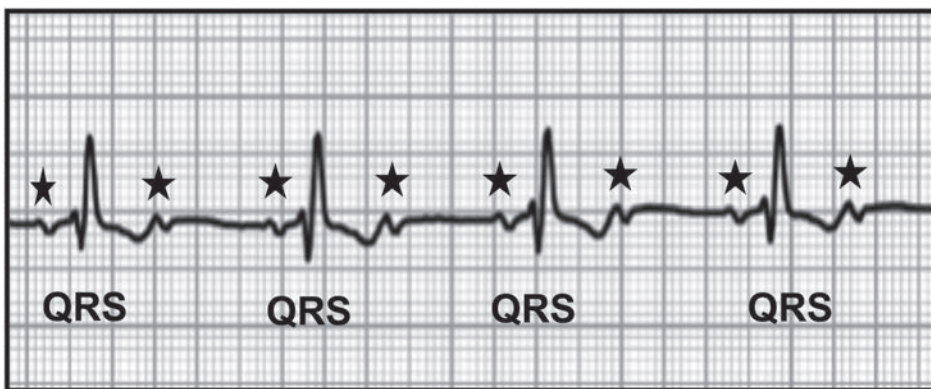


Figura 8

Bloqueio AV 2º grau 2:1 – duas ondas P para cada QRS

2.4. Bloqueio Atrioventricular 2:1

O BAV 2:1 não é exatamente uma subdivisão dos BAVs de 2º grau, mas apenas uma forma de apresentação, em que há duas ondas P para cada QRS (Figura 9). O BAV 2:1 é de ocorrência muito frequente,⁽²⁴⁾ não sendo possível diferenciar entre Mobitz I ou II, já que a sequência mínima necessária para tal é 3:2. Isto porque é necessário observar dois intervalos PR antes do bloqueio, para que possa determinar variações ou não do PR. Independente do sítio, proximal ou distal, do bloqueio quando permanece fixo e sintomático, o tratamento é o implante do marcapasso definitivo.

2.5. Bloqueio Atrioventricular Total

O BAV 3º grau ou total se caracteriza pela falha total de condução do impulso elétrico atrial para o ventrículo, sendo uma importante causa de dissociação AV

completa. Do ponto de vista eletrocardiográfico, a frequência atrial (geralmente, ritmo sinusal) é maior que a frequência ventricular (ritmo de escape ventricular) e o intervalo RR é fixo (Figura 10). Em cerca de 80% dos casos, o bloqueio é de natureza distal (intra ou infra-hissiano) e geralmente apresenta complexos QRS mais alargados e frequência cardíaca baixa.⁽²⁵⁾

O BAV total é o ritmo pré-implante de marcapasso definitivo mais comum no Brasil.

O tratamento deve ser realizado com marcapasso provisório para estabilização do paciente seguido de programação de implante de marcapasso definitivo, pelo risco de assistolia, taquiarritmias ventriculares malignas e subsequente morte.

Hipersensibilidade do seio carotídeo

A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) era anteriormente classificada como

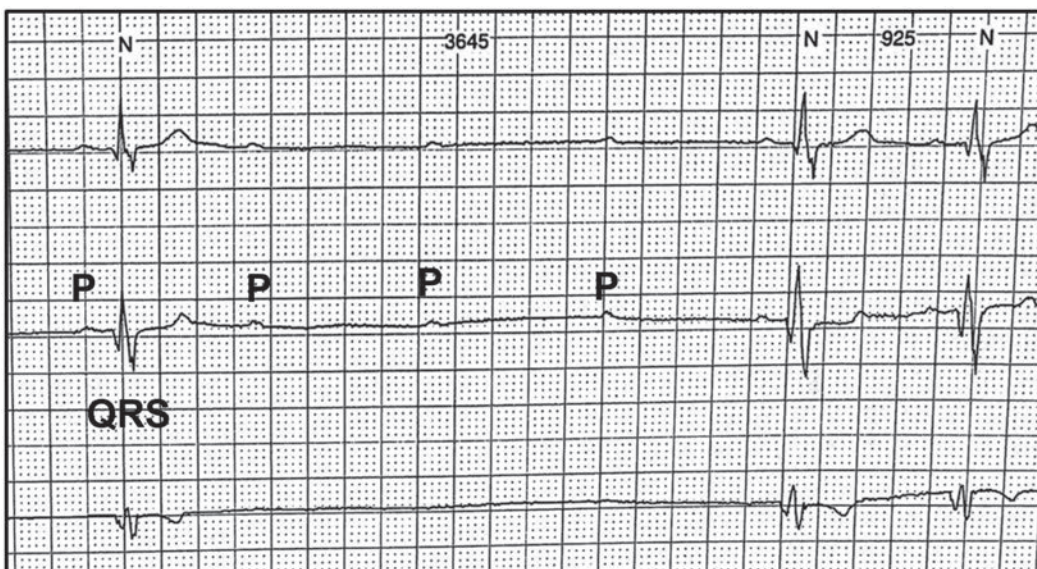


Figura 9

Bloqueio AV avançado 4:1 durante gravação de Holter

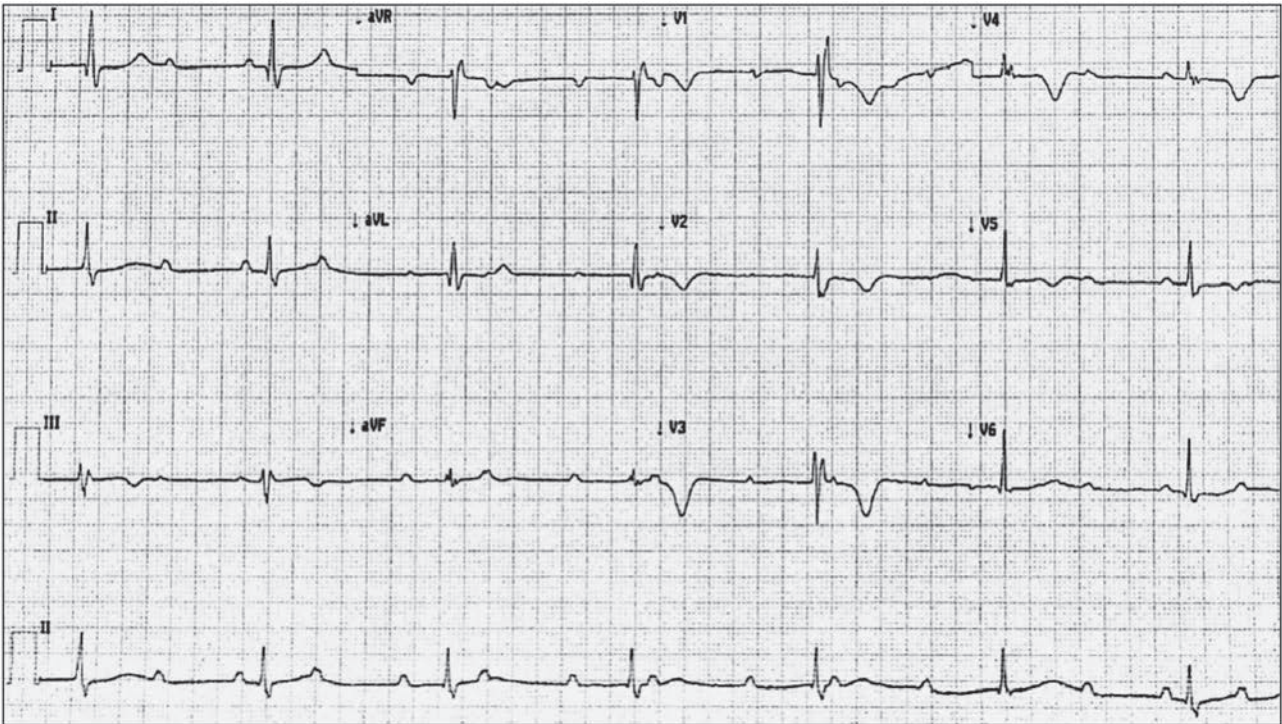


Figura 10

Bloqueio AV total – dissociação AV completa. Intervalo RR fixo com frequência sinusal maior que a ventricular.

manifestação da DNS, mas atualmente é uma entidade clínica já bem estabelecida.

A compressão do seio carotídeo (CSC) provoca estimulação dos barorreceptores, que resulta em resposta parassimpática aumentada com diminuição da atividade simpática, causando bradicardia e hipotensão arterial transitória. A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) seria uma resposta fisiológica exacerbada.

O teste diagnóstico para HSC deve ser realizado através da aplicação de pressão suave por 5 a 10 segundos sobre o seio carotídeo em sequência, sendo primeiro à direita e, posteriormente, à esquerda. A CSC deve ter o monitoramento contínuo

da frequência cardíaca, PA e eletrocardiograma.⁽²⁾ O processo deve ser repetido na posição ortostática, pois aumenta a sensibilidade diagnóstica. Devido à ocorrência de possíveis complicações, a CSC é contraindicada nos pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos últimos 3 meses, sopro carotídeo ou estenose carotídea $\geq 70\%$.⁽⁵⁾

A HSC apresenta três formas de apresentação: 1. Forma cardioinibitória: assístolia ≥ 3 segundos (sinusal ou em forma de bloqueio atrioventricular) – forma mais frequente; 2. Forma vasodepressora: redução da PAS ≥ 30 mmHg com reprodução de sintomas ou ≥ 50 mmHg; 3. Forma mista:

assistolia com hipotensão marcante. Quando há uma resposta anormal durante a CSC associada à síncope, é chamada de síndrome do seio carotídeo. A resposta cardioinibitória é mais prevalente do lado direito em cerca de duas a sete vezes, provavelmente devido ao aumento do estímulo vagal do lado direito sobre o NSA.⁽²⁶⁾

A HSC é mais comum em homens e está associada à idade avançada, hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), doença coronariana aterosclerótica, doença de Parkinson, demência de Alzheimer e quadros demenciais. A prevalência da HSC é variável na população acima de 65

anos, estando presente em até 68% dos idosos com síncope e 35% dos assintomáticos.

O tratamento de pacientes sintomáticos depende da forma de apresentação da HSC. Na forma cardioinibitória em que há indução de pausa >3 segundos com reprodução dos sintomas, o implante de marcapasso definitivo é o tratamento de escolha. Nas formas vasodepressoras e mistas, estão previstas orientações gerais como manter hidratação adequada e ingestão de sal até 6g/dia. Caso persistam os sintomas, pode-se adicionar um mineralocorticoide (fludrocortisona) ou agonista alfa-adrenérgico.

REFERÊNCIAS

1. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Farré J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart*. 2005;91(2):189-94.
2. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, Padeletti L. Sick Sinus Syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(2):183-95.
3. Chang W, Li G. Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. *Herz*. 2022;47(3):244-50.
4. Sakai Y, Imai S, Sato Y, Yagi H, Kushiro T. Clinical and electrophysiological characteristics of binodal disease. *Circ J*. 2006;70(12):1580-4.
5. Radford DJ, Izukawa T. Sick sinus syndrome. Symptomatic cases in children. *Arch Dis Child*. 1975;50(11):879-85.
6. Benson DW, Wang DW, Dymment M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest*. 2003;112(7):1019-28.
7. Ilhan E, Quinn FR, Exner DV, Mitchell LB, Veenhuyzen GD. A unique form of a brady-tachy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(7):894-6.
8. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J*. 1967;29(4):469-89.
9. Choi S, Baudot M, Vivas O, Moreno CM. Slowing down as we age: aging of the cardiac pacemaker's neural control. *Geroscience*. 2022;44(1):1-17.
10. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med*. 2000;342(10):703-9.
11. Brubaker PH, Kitzman DW. Prevalence and management of chronotropic incompetence in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(3):229-35.

12. Yang PS, Kim D, Jang E, Yu HT, Kim TH, Sung JH, et al. Risk of sick sinus syndrome in patients diagnosed with atrial fibrillation: A population-based cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2704-14.
 13. Kurian T, Ambrosi C, Huckler W, Fedorov VV, Efimov IR. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(6):754-62.
 14. Anderson RH, Ho SY. Anatomy of the AV node. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(3):309-12.
 15. Chang HK, Wang JN, Wu JM. Late recurrence of infra-Hisian complete atrioventricular block. *Cardiol Young*. 2012;22(2):230-1.
 16. Steinberg L. Congenital Heart Block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(4):691-702.
 17. Cimaz R, Duquesne A. [Neonatal lupus syndromes]. *Arch Pediatr*. 2006;13(5):473-8.
 18. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Brammer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006567.
 19. Silva Cunha P, Pais J, Oliveira MM. His-bundle pacing as an alternative to CRT in a patient with left bundle branch block, left ventricular dysfunction, and TAVI-induced complete AV block. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2245-8.
 20. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18.
 21. Hansom SP, Golian M, Green MS. The Wenckebach Phenomenon. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(1):10-6.
 22. Kalafat UM, Akman C, Karaboga T, Ocak T. A Mobitz type II atrioventricular block in multicentric ischemic stroke. *Pan Afr Med J*. 2016;24:265.
 23. von Wald L, Shenoy C. Managing Patients With Advanced Atrioventricular Block: The Essential Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Timely and Accurate Diagnosis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e026199.
 24. Can I, Guptan A, Li JM, Tholakanahalli VN. Two-to-one atrioventricular block: what is the mechanism? *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1526-7.
 25. Clark BA, Prystowsky EN. Electrocardiography of Atrioventricular Block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(4):599-605.
 26. Moosavi V, Paymard M. Carotid sinus hypersensitivity. *Med J Aust*. 2019;210(6):257-e1.
-

Doença associada à infecção pelo *Clostridioides difficile*. Atualização

Disease associated with *Clostridioides difficile* infection. Update

Nelson Gonçalves Pereira

Professor associado III, UFRJ, aposentado, Infectologia. Professor das Disciplinas de Infectologia da UNESA e da FTESM

Claudio Querido Fortes

Professor Associado III de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) da UFRJ
Professor titular de DIP da UNESA. Doutor em DIP pela UFRJ

Raquel Aitken Soares Mueller

Professora da UNESA, Disciplina de Infectologia
Infectologista Pediátrica pelo IPPMG-UFRJ
Especialização em imunizações e saúde dos viajantes pela FIOCRUZ

Correspondência

Nelson Gonçalves Pereira

Rua Santa Luzia 206, Centro (Enfermaria 18)
Rio de Janeiro - RJ CEP 20020-022
E-mail: nelsongpereira@hotmail.com

RESUMO

Os autores relatam o crescente aumento da diarreia pelo *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) como causa de diarreia relacionada aos cuidados de saúde e na comunidade, incluindo o grupo pediátrico. São revisados os principais dados da sua microbiologia, destacando a produção de toxinas e a descrição da cepa NAP1/B1/027. As principais informações sobre a sua epidemiologia são analisadas, ressaltando a pobreza de publicações sobre o tema no Brasil. São abordadas as suas formas de transmissão e os fatores de risco presentes nos pacientes que são por ela acometidos, com ênfase no uso de antibióticos. Os mecanismos patogênicos são apresentados, inclusive o papel das toxinas A, B e binária. O quadro clínico é apresentado englobando as formas assintomáticas, os portadores, os casos leves e os moderados, os graves, os graves complicados e as formas recorrentes. Os principais métodos para o seu diagnóstico laboratorial são revistos, destacando aqueles mais usados na prática clínica, entre eles a coprocultura, a cultura toxinogênica, o teste de neutralização da citotoxicidade, pesquisa da GDH, das toxinas A e B e o PCR. No tratamento os autores abordam as principais medidas gerais e as inespecíficas e os esquemas mais usados para tratar as formas leves e moderadas, as formas graves, as graves complicadas e as recorrentes, priorizando os medicamentos disponíveis no Brasil, particularmente a vancomicina e o metronidazol, mas também abordando os principais avanços no seu tratamento disponíveis na literatura. Terminam citando as principais medidas disponíveis para a sua prevenção.

Palavras-chave: *Clostridioides difficile*; Diarreia associada aos antibióticos; Colite pseudomembranosa

ABSTRACT

The authors report a large increase in the number of cases of *Clostridioides difficile* infection, a major cause of healthcare associated diarrhea, and is increasingly present in the community, including the pediatric group. The main data on its microbiology are reviewed, emphasizing the importance of toxins and the description of the NAP1/B1/027 strain. Epidemiological data are analyzed, calling attention to the small number of publications about this issue in Brazil. Its forms of transmission and the risk factors present in patients who are affected by it are discussed, with emphasis on the use of antibiotics. Pathogenic mechanisms are presented including the role of toxins A, B and binary. The clinical picture is presented encompassing asymptomatic forms, carriers, mild and moderate cases, severe, severe complicated and recurrent forms. The main methods for its laboratory diagnosis are reviewed, highlighting those most used in clinical practice, including coproculture, toxinogenic culture, the cytotoxicity neutralization test, investigation of GDH, toxins A and B and PCR. In treatment, the authors address the main general and nonspecific measures and the most used regimens to treat mild and moderate forms, severe forms, severe complicated and recurrent forms, prioritizing the drugs available in Brazil, particularly vancomycin and metronidazole, but also addressing the main advances in its treatment available in the literature. They end by citing the main measures available for its prevention.

Keywords: *Clostridioides difficile*; Diarrhea associated with antibiotics; pseudomembranous colitis

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo *C. difficile* (DCd) é na atualidade importante causa de diarreia relacionada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Os casos descritos na comunidade também vêm aumentando, embora em frequência muito menor. O seu conhecimento vem despertando muito interesse não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 que tem produzido surtos principalmente nos EUA, no Canadá e na Europa.

2. RESUMO DA MICROBIOLOGIA

O *Clostridioides difficile* (Cd) foi identificado em 1935 (Hall e O'Toole), muito tempo antes de ser vinculado à colite pseudomembranosa. Inicialmente foi denominado de *Bacillus difficile* em virtude da dificuldade no processo de seu isolamento, pois só crescia em meios anaeróbios, pouco tempo depois tomou o nome de *Clostridium difficile*, que permaneceu até 2016, e por fim passou a ser chamado de *Clostridioides difficile*, separado do gênero *Clostridium*, baseado em análises fenotípica, quimiotaxonômica e filogenética.⁽¹⁾ Em 1978 foi definitivamente relacionado à maioria absoluta dos casos de colite pseudomembranosa e a doença passou a ser estudada mais intensamente em alguns países.^(2,3)

É um bacilo Gram-positivo, anaeróbio obrigatório, móvel, com presença de flagelos, formador de esporos ovalados, subterminais, e que aumentam a célula; as cepas patogênicas (70% a 90% delas) produzem toxinas. Sob a forma de esporos é largamente distribuído em inúmeros tipos de ambientes, seja na comunidade ou nos locais onde são aplicados os cuidados da saúde.^(4,5) Os esporos sobrevivem mesmo em condições difíceis; são resistentes às agressões como calor, congelamento, irradiação, meio ácido, antibióticos e à maioria dos desinfetantes comuns, ficando viáveis por meses. Estas características explicam a sua difícil erradicação do meio hospitalar. Podem ser encontrados como parte da microbiota intestinal normal do homem, de vários animais de criação, de estimação e animais silvestres; também já foram identificados em alimentos, no solo e na água. Se encontrar condições favoráveis no hospedeiro, os esporos dormentes transformam-se nas formas vegetativas que são sensíveis a alguns antibióticos e produzem duas toxinas, chamadas A e B, relacionadas à patogenia da doença. A toxina B é mais potente, é uma citotoxina, podendo causar a enfermidade mesmo em algumas cepas que não produzem a toxina A, a qual funciona como uma enterotoxina. Existem cepas do bacilo não toxinogênicas que não são patogênicas (10% a 30%). O *C. difficile* pode ser classificado em ribotipos, fato importante principalmente em estudos epidemiológicos. No Brasil, mesmo com estudos limitados

sobre o tema, são encontrados principalmente os ribotipos 014, 043, 046, 106, 132, 133, 134, 135, 136, 142,143 e 233.

No início dos anos 2000 descreveu-se uma cepa hipervirulenta, denominada NAP1/BI/027, inicialmente no Canadá, mas que rapidamente foi relatada em outros países, principalmente nos EUA, na Europa e na Austrália. Esta cepa produz quadros mais graves e é mais resistente a alguns antibióticos como as quinolonas; tem sido apontada como um dos fatores causadores do aumento da letalidade e da morbidade da doença associada ao *Clostridioides difficile* naqueles países. Nesta cepa foi descrita uma terceira toxina do grupo das toxinas binárias do gênero *Clostridium*, que funciona como uma ADP-ribosiltransferase; ela é relacionada à toxina iota do *Clostridium perfringens*, que desorganiza o citoesqueleto dos enterócitos. Esta toxina pode estar presente nas cepas mais virulentas, incluindo a NAP/BI/027 e o ribotipo 078; seu papel na patogenia ainda não está completamente definido.

Embora haja relato da sua presença por um laboratório privado (Torres HM, laboratório Richet), a NAP1/BI/027 ainda não foi oficialmente descrita no Brasil, em termos de publicação.

3. EPIDEMIOLOGIA

A doença causada pelo *C. difficile* (DCd) é na atualidade uma das principais infecções ligadas aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por

15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Nos EUA calcula-se que ocorram cerca de 450.000 casos por ano,^(6,7) com 20.000 óbitos. Nos últimos anos, embora em números ainda elevados, os casos nos Estados Unidos apresentaram uma estabilização. Em 2011 foram estimados 476.400 casos de DCd com 29.000 óbitos; já em 2017, 462.000 casos com 20.500 óbitos.⁽⁸⁾ Este fato provavelmente reflete o esforço feito com medidas preventivas para evitar a sua ocorrência nos hospitais naquele país. A DCd tornou-se importante no mundo inteiro, conforme mostram os trabalhos europeus (124.000 casos/ano)⁽⁹⁾ e australianos. Com a descrição da cepa NAP1/BI/027, observou-se também um aumento da gravidade, das complicações, das internações em CTI e da mortalidade. Nos EUA a letalidade pelo Cd elevou-se de 1,5% para 5,7%; a mortalidade nos EUA em um estudo multicêntrico feito de 1999 a 2004 passou de 5,7 por milhão para 23,7 por milhão. A presença desta cepa nos últimos anos felizmente tem diminuído. As estimativas de custos com a DCd nos Estados Unidos ultrapassam 5 bilhões de dólares anuais.⁽⁷⁾

No Brasil existem escassos estudos sobre o tema em razão da pouca disponibilidade de exames comprobatórios, sobretudo na rede pública; em função disto admite-se que ela é muito subdiagnosticada.^(10,11) Embora aumentando, existem poucos grupos pesquisando a doença em nosso meio. A maior parte dos trabalhos tem sido realizada em São Paulo, no Rio de Janeiro, em Belo

Horizonte, Porto Alegre e Fortaleza, referindo-se na maioria a conjuntos heterogêneos de pacientes internados, com metodologia diagnóstica variada, que comumente não permitem comparações precisas; sua ocorrência tem variado de 5,5% a 44,7% dos casos de diarreia de pacientes internados, dependendo do grupo avaliado.⁽¹²⁾ A impressão dos clínicos, cirurgiões e infectologistas é a de que os casos vêm aumentando, embora sem alterações importantes na gravidade. A caracterização dos ribotipos predominantes também é pouco estudada nas casuísticas brasileiras. Embora a presença da cepa NAP1/BI/027 já tenha sido referida por um laboratório privado no Rio de Janeiro, não tem sido descrita nem em surtos nem em casos isolados no Brasil.

A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo a sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos, os quais contribuem com mais de 70% dos enfermos. Nos recém-natos a DCd é muito rara e admite-se que seja por falta de receptores para a toxina do Cd nos enterócitos, ainda imaturos, e pela presença de anticorpos contra as toxinas do Cd no leite materno; nas crianças em geral os casos também têm aumentado, embora menos que nos idosos. Em um estudo americano no período de 2000 a 2005 o autor demonstrou que a incidência global aumentou de 5,5 casos por 10.000 habitantes para 11,2/10.000 ao ano; na faixa etária de 18 a 44 anos a incidência aumentou de 1,3 para 2,2/10.000, mas na faixa de

65 a 84 anos elevou-se de 22,4/10.000 para 49/10.000, sendo que nos maiores de 84 anos de 52/10.000 para 112/10.000.⁽¹⁰⁾ Em crianças, diferentemente de nos adultos, a DCd tem sido diagnosticada até duas vezes mais na comunidade do que nos hospitais.⁽¹³⁾ Muitos autores têm chamado a atenção para a ocorrência de DCd na comunidade em pacientes sem os fatores de risco tradicionais, particularmente em crianças e puérperas; estes casos em algumas séries respondem por 10% a 20% do total.⁽¹⁴⁾

As fontes de infecção da DCd são representadas pelos indivíduos doentes e pelos portadores assintomáticos que eliminam esporos do bacilo junto com as fezes. O Cd é encontrado em animais, mas não se sabe exatamente qual a participação deles na epidemiologia humana, entretanto acredita-se que possam funcionar como fontes de infecção. As taxas de portadores assintomáticos na população geral são muito variáveis. Em adultos saudáveis elas oscilam entre 3% e 15% na maioria dos estudos. Estes números podem ser maiores em crianças e sobretudo em idosos, particularmente em moradores de casas de apoio, lares de idosos, asilos e em hospitalizados, onde os colonizados podem ultrapassar mais de 50%; quanto maior o tempo de internação, maior o risco de contaminação. Embora a maioria permaneça assintomática na proporção de 5:1, estes pacientes eliminam esporos que contaminam o ambiente, facilitando a transmissão para os suscetíveis que podem apresentar a DCd. Em crianças,

a colonização pode alcançar até 50%, entretanto declina progressivamente até atingir menos de 5% principalmente após os 5 anos de idade, sendo, portanto, fontes de infecção bastante prováveis.⁽¹⁵⁾

A transmissão basicamente é feita pessoa a pessoa via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante. O Cd é comumente encontrado em superfícies em geral, como mesas, cadeiras, camas, mobiliário, dispositivos e instrumental médico como estetoscópio, esfigmomanômetro, termômetros, roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, creches, tornando a contaminação fácil. A propagação do Cd pelas mãos dos profissionais de saúde é considerada um mecanismo importante e evitável pela sua lavagem adequada e seguimento das precauções básicas. Os pacientes próximos de doentes com DCd e companheiros de mesma enfermaria ou mesmo quarto têm maior risco de contaminação. Já foi demonstrada a presença das formas dormentes do Cd em alimentos como carne processada, saladas e na água; este pode ser mais um mecanismo de transmissão. Demonstrou-se que a cepa NAP1/BI/027 é capaz de produzir uma quantidade muito grande de esporos, o que pode explicar a sua disseminação por muitos países e o seu envolvimento em alguns surtos hospitalares da DCd; a cepa hipervirulenta NAP1/078 tem sido mais associada a infecções adquiridas na comunidade.⁽¹⁶⁾

Cerca de 90% dos indivíduos com DCd apresentam um ou mais fatores de risco associados que facilitam o seu surgimento, como pode ser visto no Quadro 1. Os pacientes que adquirem a DCd no hospital são na maioria das vezes idosos, com múltiplas comorbidades em uso de antibióticos.

O uso de antibióticos é o fator mais comum, estando presente em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos e anaeróbios, criando um ambiente intestinal propício ao seu desenvolvimento, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd, o que facilita a transformação dos esporos em formas vegetativas, e diminuindo a competição para a sua instalação. Em princípio, todos os antibióticos podem causar a DCd, entretanto as quinolonas, as cefalosporinas de largo espectro, a clindamicina, as penicilinas de largo espectro e os carbapenemas são os mais envolvidos, conforme pode ser visto no Quadro 2. Parece ser mais comum após os tratamentos prolongados, em geral de mais de 10 dias, e quando se usam associações de antibióticos. É mais comum que as manifestações clínicas da DCd se iniciem ainda durante o curso do antibiótico facilitador, contudo os trabalhos demonstram que o risco aumentado de DCd ainda persiste por 1 a 3 meses após a interrupção do antimicrobiano; um trabalho na Holanda mostrou que o risco ainda era de 7 a 10 vezes maior até 1 mês após o término do tratamento antibiótico. A profilaxia

antibiótica em cirurgia também é fator de risco demonstrado, sobretudo em hospitais onde costumam ocorrer casos de DCd, devendo-se fazê-la dentro das recomendações estabelecidas, principalmente em relação à indicação, escolha do medicamento e ao tempo certo de uso no pós-operatório, para minimizar a sua ocorrência. Os antibióticos

mais implicados tendem a ser aqueles que têm significativa eliminação biliar, boa concentração na luz intestinal e quando há resistência do Cd a eles, como é o recente caso da cepa NAP1/BI/027, resistente às quinolonas. Comumente o uso dos antibióticos está associado a outros fatores de risco que serão revistos em seguida.

Quadro 1

Principais fatores de risco da doença associada ao *Clostridioides difficile*^(2,3,7,8,9,17,18,19,20)

• Idade acima de 65 anos	• Tratamento domiciliar	• <i>Diabetes mellitus</i>
• Internações prolongadas	• Ingestão de carne processada	• Cirrose hepática
• Casas de apoio a idosos	• Cirurgias em geral e gastrointestinal	• Doença renal crônica
• Antibioticoterapia em geral	• Endoscopia digestiva	• Doença inflamatória intestinal
• Antibioticoterapia prolongada	• Sonda nasogástrica	• Colite ulcerativa
• Associação antibiótica	• Gastrostomia	• Imunossupressão em geral
• Profilaxia antibiótica em cirurgia	• Jejunostomia	• Imunodeficiências. Aids
• Imunossupressores	• Comorbidades em geral	• Desnutrição
• Inibidores da bomba de prótons	• Neoplasias sólidas	• Hipoalbuminemia
• Antagonistas dos receptores H2	• Neoplasias hematológicas	• Transplantes de medula
• Quimioterapia antineoplásica	• Doença de Hirschsprung	• Transplantes de órgãos • Fibrose cística

Quadro 2

Principais antibióticos envolvidos na doença associada ao *Clostridioides difficile*

Comumente envolvidos	Ocasionalmente envolvidos	Raramente envolvidos
<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolonas • Cefalosporinas • Clindamicina • Penicilinas de largo espectro • Carbapenemas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrolídeos • Trimetoprim • Sulfonamidas • Penicilinas de curto espectro • Cefalosporinas de primeira geração 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglicosídeos • Vancomicina • Metronidazol • Cloranfenicol • Tetraciclina • Tigeciclina

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) acompanham-se de um risco aumentado de DCd, particularmente quando associado ao uso de antibióticos. Muitos trabalhos documentam este fato, entretanto discute-se a intensidade do risco; em recente metanálise demonstrou-se uma ocorrência de 1,7 a 2,1 vezes maior de DCd; refere-se ainda uma maior frequência de formas recorrentes nestes pacientes. Embora os esporos tenham resistência ao pH ácido, as formas vegetativas sobrevivem melhor com o pH mais alcalino. A utilização de antagonistas dos receptores H₂ também tem um risco aumentado, correlacionado à supressão ácida e às modificações principalmente na microbiota da parte alta do trato digestivo. A utilização simultânea de anti-inflamatórios não hormonais, opiáceos e de laxativos poderia aumentar este risco, na opinião de alguns autores.

A idade acima de 65 anos tem risco 10 vezes maior de apresentar a DCd quando comparada a adultos jovens; quanto maior a idade, maior o risco. As razões parecem múltiplas, como a presença de comorbidades, internações mais comuns e mais prolongadas, o uso mais intenso de antibióticos, os medicamentos imunossuppressores em geral, diminuição da acidez gástrica com a idade, redução da resposta imunitária às toxinas do Cd, a menor capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, presença de gastrostomia ou de sonda nasogástrica, proveniência de asilo de idosos principalmente os de longa permanência, entre outras, levando a um

risco cumulativo elevado. A gravidade e a letalidade também são mais elevadas nos idosos. Nos casos descritos na comunidade, sem os fatores de risco tradicionais não há uma predominância clara dos idosos.⁽¹⁹⁾

As cirurgias também podem elevar a frequência da DCd, particularmente em idosos, imunodeprimidos, com neoplasias malignas, cardiopatias, doenças respiratórias crônicas e diabetes. As cirurgias gastrointestinais, incluindo as colorretais e gastroesofágicas, e as cirurgias de amputação são as mais citadas nas revisões. A permanência no hospital prolongada por mais de 10 dias também eleva a incidência. As cirurgias de emergência têm risco maior que as eletivas. As cirurgias por traumas, particularmente quando necessitam de terapia intensiva, também têm ocorrência maior de DCd. As cirurgias bariátricas, embora com alguma variação com a técnica utilizada, são também de maior risco de DCd, lembrando que a obesidade com IMC > 35 é um fator de risco independente para o seu aparecimento. A presença de gastrostomia ou sonda nasogástrica está relacionada a uma pior evolução da DCd. As cirurgias endoscópicas com a utilização de profilaxia antibiótica também são citadas.^(18,21)

A doença inflamatória intestinal (DII) se associa comumente à DCd; o acometimento mais extenso do cólon, o uso de corticoides e de imunomoduladores, as internações repetidas e prolongadas, o uso de antibióticos para as complicações infecciosas, os casos de tratamento cirúrgico, são

os elementos mais citados para justificar a maior frequência de DCd nestes pacientes. A alteração da função epitelial da mucosa, da sua regeneração, da permeabilidade, resultantes do processo inflamatório intestinal, e as alterações na microbiota intestinal nestes casos acompanham-se de uma menor resistência à colonização pelo Cd, seja no estado de portador assintomático ou de doença. As exacerbações da DII e o quadro clínico da DCd podem ser superponíveis e desta forma devem ser pesquisadas com mais frequência nestes casos visando o tratamento precoce e evitar mudanças desnecessárias dos esquemas no tratamento da DII.⁽²²⁾ A evolução da DCd nestes enfermos costuma ser mais grave, com internações mais prolongadas, maior frequência de complicações cirúrgicas, maior letalidade e maiores índices de recorrências.

A imunossupressão primária ou secundária por qualquer causa são muito citadas; pacientes nos pós-transplante de medula ou de órgãos, as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante os períodos de quimioterapia antineoplásica, internações, tratamento cirúrgico ou com radioterapia. A frequência da doença na AIDS tem correlação com o grau de imunossupressão, com as frequentes internações, as profilaxias antibióticas realizadas, com o tratamento das infecções oportunistas, com as mudanças na composição da microbiota intestinal e com a enteropatia causada pelo vírus, fatos que podem facilitar a colonização e a DCd.

Doenças clínicas como o *diabetes mellitus*, cirrose hepática, doença renal crônica, desnutrição, hipoalbuminemia <3,5g/dL, fibrose cística estão entre as citadas.

Em crianças, além das condições já referidas nos adultos, destacam-se a doença de Hirschsprung, os neutropênicos, as neoplasias hematológicas e a DII.

4. PATOGENIA

Embora as formas vegetativas do bacilo prefiram o pH mais alcalino, os esporos do Cd são resistentes ao pH ácido do suco gástrico. No intestino delgado, na presença de ácidos biliares primários, o Cd começa a germinar, transformando-se em formas vegetativas; estas, ao chegarem ao cólon do suscetível, encontrando condições favoráveis, colonizam a mucosa e produzem as toxinas A e B, principais responsáveis pelo aparecimento da DCd. Existem mais de 1.000 espécies de microrganismos descritas como capazes de viver no microbioma intestinal, que estão em equilíbrio, em permanente competição pelos nutrientes e receptores das células da mucosa intestinal. Na patogênese da DCd é fundamental que haja um desequilíbrio da microbiota intestinal, geralmente pelo uso de antibióticos ou um processo inflamatório da mucosa, como na quimioterapia antineoplásica; nestas condições o Cd consegue colonizar, com menor competição da microbiota residente. Observou-se *in vivo* e *in vitro* que a microbiota normal inibe o

crescimento do Cd; o papel dos anaeróbios, principalmente os *Bacteroides* spp. e o filo Firmicutes, é crucial neste processo. O sucesso do transplante de microbiota fecal no tratamento das formas recorrentes do Cd é outra demonstração da importância deste mecanismo de defesa do organismo.^(2,3)

O Cd, ao se multiplicar, é capaz de produzir vários fatores de virulência como as chamadas proteínas da camada S que inclui a proteína S, fragmentos de peptidoglicano, flagelina e as toxinas A e B, sendo estas duas últimas as mais valorizadas e estudadas. O Cd é capaz de penetrar na camada de muco, através dos seus flagelos e proteases. As cepas toxinogênicas do Cd têm um *locus* de patogenicidade formado pelos genes *TcdA*, *TcdB*, *TcdC*, *TcdE* e *TcdR*. Os dois primeiros codificam a produção das toxinas A e B respectivamente, principais responsáveis pela patogenicidade da bactéria; o *TcdR* é um regulador positivo da produção e o *TcdC*, um regulador negativo. O gene *TcdE* é o responsável por formação de poros que permitem a passagem das toxinas. Produzida a toxina A, ela fixa-se em receptores do enterócito; acredita-se que o mesmo ocorre com a toxina B. As toxinas são ativadas e internalizam-se por endocitose, sofrem uma clivagem e formam-se fragmentos com os sítios ativos das toxinas que se distribuem pelo citoplasma onde vão exercer a sua atuação. A toxina A atua principalmente como uma enterotoxina e a toxina B como uma citotoxina. A toxina B é a mais potente citotoxina e parece

agir interrompendo as fibras de actina do citoesqueleto, levando à destruição do epitélio. A toxina A estimula a produção de várias citocinas e quimiocinas, incluindo a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, substância P, FNT, IL-8, IL-6 e IL-1, e a migração e ativação de neutrófilos e macrófagos, estabelecendo-se um processo inflamatório que agrava as lesões celulares, levando à perda de líquidos, diarreia, ulcerações e formação de exsudato pseudo-membranoso (Figura 1). A toxina B é fundamental na virulência, visto que as cepas não produtoras de toxina A causam DCd de gravidade semelhante. No recém-nascido, embora a colonização seja comum e se demonstre a presença de toxina nas fezes, a doença é pouco descrita; admite-se que este fato se deve à falta de receptores para as toxinas nos enterócitos, ainda imaturos, e a anticorpos maternos adquiridos pela amamentação. As cepas mais virulentas produzem mais toxinas, como é o caso da cepa NAP1/BI/027 e do ribotipo 078, e ao que tudo indica têm menos participação do gene *TCdC*, o qual regula negativamente a produção das toxinas; estas cepas também produzem uma terceira toxina, cuja produção é codificada por um gene em local denominado *locus* CDT, sendo chamada de toxina binária, cuja atuação na DCd ainda é menos conhecida, embora pareça facilitar a adesividade e contribuir para as lesões do citoesqueleto.^(2,3,24,25)

As cepas de Cd não toxinogênicas podem colonizar o cólon, mas não produzem

DCd, entretanto têm efeito protetor contra o aparecimento da DCd. A exposição do hospedeiro ao Cd toxinogênico induz a produção de anticorpos principalmente IgG contra as suas toxinas; tudo indica que esta resposta tem relação direta com a evolução para o estado de portador ou para a DCd; os títulos de anticorpos IgG contra a toxina A são mais elevados nos portadores assintomáticos do que nos indivíduos que desenvolvem a doença. Os pacientes que apresentam diarreia e elevação dos anticorpos contra a toxina A têm menor risco de apresentar recidivas e a forma recorrente da DCd.⁽²⁶⁾ O papel protetor do bezlotoxumab nas formas recorrentes da DCd reforçam este fato.

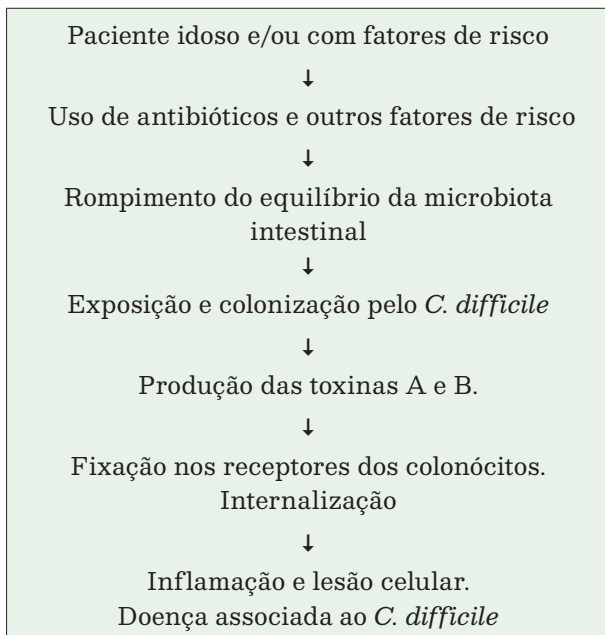


Figura 1

Patogenia da doença associada ao *Clostridioides difficile*

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

5.1. Introdução. Diarreias associadas aos antibióticos

O período de incubação do *C. difficile* varia desde alguns dias a até semanas; o mais citado é de 6 a 12 dias. O quadro clínico da DCd varia desde casos assintomáticos, cerca de 50% das infecções, até quadros graves, eventualmente fatais, que representam 5% a 10% do total na maioria das séries. Estima-se que mais de 95% dos pacientes com DCd fizeram uso de antibióticos nos 14 dias que antecederam a diarreia; se forem considerados os últimos 3 meses, o uso de antimicrobianos alcança virtualmente 100%.

A diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) é definida como um quadro diarreico relacionado ao uso de antibióticos, sem outra explicação para a sua presença. Pode ocorrer com qualquer antibiótico, entretanto alguns produzem-na mais comumente, como é o caso da amoxicilina + clavulanato (em 10% a 25% dos pacientes), da cefixima (em 15% a 20%), da ampicilina (em 5% a 10%); as cefalosporinas em geral, as fluoroquinolonas, a azitromicina, a eritromicina, a clindamicina e as tetraciclina dão diarreia em 2% a 5% dos pacientes que as usam.^(9,27,28) A DAA ocorre igualmente tanto pelo uso EV quanto por via oral, particularmente com os antibióticos que têm circulação entero-hepática. A DCd é a principal e mais temida causa de DAA, determinando de 15% a 30% dos casos. Sempre constitui um desafio separar a DCd das demais DAA, até porque elas têm os mesmos antimicrobianos como

participantes. Além do Cd, outros patógenos podem eventualmente estar envolvidos na DAA, como a salmonela, o *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* tipo A, *Klebsiella oxytoca* e a *Candida albicans*. Alguns antibióticos têm como efeito colateral atuar diretamente no trato gastrointestinal acelerando a velocidade do esvaziamento gástrico, como é o caso da eritromicina, ou estimulando diretamente o peristaltismo intestinal, como o clavulanato. Os antibióticos podem reduzir a quantidade dos anaeróbios da microbiota intestinal, fato que diminui o metabolismo dos hidratos de carbono ingeridos em excesso na dieta, podendo acumular-se e causar uma diarreia osmótica; como outra consequência, as bactérias diminuem o desdobramento dos sais biliares primários que são agentes estimuladores da secreção colônica de água e sódio, estimulam o peristaltismo, estimulam a evacuação e a produção de muco, podendo também causar diarreia. Deve-se lembrar que a diarreia pode ser fruto do uso de outros medicamentos associados aos antibióticos, como laxativos, antiácidos, alguns contrastes radiológicos, lactose, sorbitol, anti-inflamatórios não hormonais, antiarrítmicos, agentes colinérgicos, o que não seria DAA verdadeira.

5.2. Infecção associada ao *Clostridioides difficile*

5.2.1. Portadores assintomáticos

Correspondem a cerca de 50% das infecções e podem servir como fonte da

infecção para os suscetíveis. Acredita-se que o estado de portador decorre da resposta imunitária do hospedeiro; não é comum o portador assintomático apresentar a DCd durante a evolução da infecção, exercendo um efeito protetor no indivíduo. Embora existam poucos estudos a respeito, o rastreamento e o tratamento dos portadores não estão indicados como forma de profilaxia da doença.

5.2.2. Casos leves e moderados

Constituem a maioria dos casos sintomáticos da DCd. Esta apresentação clínica certamente é menos diagnosticada do que a forma grave, pois pode confundir-se com outras causas comuns de diarreia infecciosa; a única forma de comprovar a etiologia seria a pesquisa rotineira do Cd em todos os enfermos com DAA. A diarreia é a manifestação principal; em geral o paciente apresenta menos de 10 evacuações diárias, aquosa e às vezes com presença de muco. Embora a pesquisa de sangue oculto nas fezes seja habitualmente positiva, não é comum apresentar diarreia visualmente sanguinolenta; melena, enterorragia ou hematoquezia também são raras na doença. O odor das fezes pode ser característico, lembrando, segundo alguns autores, cheiro de estábulo de cavalos. Dor abdominal em cólica, principalmente no andar inferior do abdome, é comum; na palpação superficial e profunda encontra-se o abdome difusamente doloroso; tenesmo ocasional pode ocorrer. A presença de febre baixa ou de moderada

intensidade é um achado comum; febre alta é considerado um indício de gravidade. Cerca de 60% destes pacientes têm franca melhora em 10 dias e 30% apresentam quadro mais arrastado, evoluindo em média em cerca de 18 dias. Hiporexia, náuseas e vômitos ocasionais são também referidos. Manifestações de desidratação discreta são frequentes. Estes casos não costumam ter repercussões sistêmicas importantes e os exames rotineiros solicitados em casos de diarreia são normais ou pouco alterados. Em geral cursa com leucocitose entre 10.000 e 15.000 e desvio para a esquerda; alguns autores sugerem que em pacientes hospitalizados apresentando leucocitose com desvio para a esquerda sem uma explicação aparente deve ser considerada a hipótese de DCd, mesmo na ausência de diarreia, a qual em geral surge em 48 horas. Os achados na retossigmoidoscopia e na colonoscopia variam desde ausência de alterações, placas eritematosas na mucosa até a presença de colite pseudomembranosa nos casos mais intensos.^(7,29)

5.2.3. Casos graves

Correspondem a 5% a 10% dos pacientes. Evoluem com febre acima de 38,5°C e manifestações gerais pronunciadas. A diarreia alcança mais de 10 evacuações diárias, de aspecto aquoso, mucoso e mais raramente sanguinolentas. Costumam estar presentes sinais e sintomas de desidratação mais intensa e são comuns os distúrbios eletrolíticos. Hipotensão pode

acompanhar o quadro. A dor abdominal é mais intensa tanto espontânea quanto à palpação. Hiporexia, náusea e vômitos estão geralmente presentes. A IDSA⁽³⁰⁾ define como critério para diagnosticar as formas graves o encontro de dor abdominal, creatinina aumentada pelo menos 1,5 vez o valor basal, hipoalbuminemia abaixo de 3g/dL e a leucometria habitualmente acima de 15.000 leucócitos/mm³, com desvio para a esquerda; há casos com leucocitose e desvio em níveis de reação leucemoide. A proteína C reativa é elevada; acidose láctica pode estar presente. Com a emergência do Cd NAP1/BI/027 em muitos países, alterou-se a história natural da DCd, com maior frequência de casos graves e complicados, maior morbiletalidade e ocorrência de surtos hospitalares mais comumente.

Na população pediátrica os critérios de definição de gravidade são mais subjetivos, necessitando-se de mais estudos clínicos para uma caracterização mais clara. A colonoscopia não é recomendada como exame rotineiro, pois tende a dar mais complicações que o habitual durante a sua execução. Em casos de dúvida o exame está melhor indicado; o encontro de lesões com pseudomembranas praticamente faz o diagnóstico, entretanto ocorrem em cerca de 50% dos pacientes. São placas amareladas ou esbranquiçadas, diâmetro em torno de 0,2cm a 2cm, aderentes, dispersas pela mucosa do cólon e do reto, intercaladas com mucosa normal. Existem ulcerações, hiperemia e mucosa friável. Os achados histopatológicos

também são muito sugestivos, com a caracterização da colite pseudomembranosa. A tomografia computadorizada pode demonstrar espessamento da mucosa que traduz o edema inflamatório da parede intestinal. A DCd pode complicar a evolução da DII. Aproximadamente 10% das recaídas da DII são produzidas por infecções intestinais; destas, 50% são causadas pelo Cd, em função das hospitalizações frequentes, cursos de antibióticos, corticoides, uso de biológicos, cirurgia intestinal e as lesões da mucosa intestinal, fatores que aumentam o risco da DCd. Deve-se pesquisar sempre esta possibilidade nas recaídas e quando não houver a resposta que se espera com os tratamentos habituais da DII.

Raramente a DCd pode apresentar-se de maneira atípica como uma enteropatia perdedora de proteínas com ascite e edema periférico, com hipoalbuminemia grave, mas que responde ao tratamento do Cd. Também são citadas lesões extracolônicas na doença, dentre elas a apendicite e acometimento do intestino delgado, que é raro, mas referido principalmente em casos de cirurgia do cólon e em doentes com múltiplas comorbidades. Alguns casos de sepse, celulite, infecções de partes moles e artrite reativa são descritos na DCd, embora extremamente raros.^(2,24)

5.2.4. Casos graves complicados

Correspondem a cerca de 3% e 8% dos pacientes com DCd. As complicações das formas graves incluem a desidratação ou

distúrbios eletrolíticos, hipoalbuminemia abaixo de 3g/dL, perfuração intestinal, peritonite, megacólon tóxico, sepse, síndrome de reação inflamatória sistêmica (SRIS), insuficiência renal, íleo paralítico, isquemia do cólon e óbito. Nesta forma a letalidade chega a 50%. Dor abdominal intensa espontânea ou à palpação, diarreia profusa que, entretanto, pode faltar na perfuração, no megacólon tóxico e no íleo paralítico; diminuição ou ausência de ruídos hidroaéreos, distensão e hipertonia abdominal nos casos de perfuração intestinal. O Colégio Americano de Gastroenterologia⁽²⁵⁾ acrescenta na definição de formas graves e complicadas a existência de leucometria >35.000 ou <2.000 células/mm³, lactato $>2,2$ mmol/L, hipotensão, com ou sem necessidade de vasopressores, íleo ou distensão abdominal, alterações mentais e falência de órgãos. A evolução destes casos pode acontecer de forma rápida ou fulminante ou demorar alguns dias com agravamento progressivo. A tomografia do abdome e da pelve é muito importante principalmente para fazer o diagnóstico de megacólon tóxico ou de perfuração intestinal. Recomenda-se que estes enfermos sejam acompanhados junto com um cirurgião desde o início.⁽³¹⁾ Existem vários fatores de risco e preditores das infecções graves pelo Cd descritos, que podem ser resumidos no Quadro 3.^(3,8)

5.2.5. Formas recorrentes

Entre 15% e 35% dos pacientes com DCd apresentam recorrências da doença;

a maioria delas ocorre em até 1 mês após o final do tratamento antibiótico, entretanto elas são descritas até 4 meses depois. Seguindo a primeira recorrência, 33% a 60% dos enfermos experimentam um segundo episódio e uma parte significativa apresenta outras recorrências após a segunda. A apresentação clínica da recorrência pode ser semelhante à primeira infecção, podendo também ser mais leve ou mais grave, bem como complicar-se. Cerca de 50% das recorrências são produzidas por reinfecções e a outra metade corresponde a recaídas devido à persistência dos esporos que não são atingidos pelos antimicrobianos; não é comum a resistência do Cd aos antibióticos habitualmente usados no seu tratamento. A cepa 027 é referida como causadora de recorrências mais frequentes. Em geral os pacientes que apresentam recorrências têm baixos níveis de anticorpos contra toxina A. Os principais fatores de risco para as

recorrências da DCd podem ser vistos no Quadro 4, destacando-se o grande risco apresentado pelos pacientes que necessitam continuar a usar os antibióticos responsáveis pelo surgimento da DCd, em função da sua doença de base.^(3,6,32)

6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Como qualquer exame complementar, os testes laboratoriais para a DCd devem ser interpretados dentro do cenário clínico do paciente. Habitualmente os exames são solicitados em casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. A não ser em estudos epidemiológicos, o rastreamento de portadores não está indicado pois não existe recomendação de tratamento específico estabelecida. Em geral pesquisa-se o bacilo e suas toxinas em fezes diarreicas. A utilização de fezes moldadas ou semi-pastosas ou *swab* retal pode estar indicada

Quadro 3

Fatores de risco e preditores da infecção grave pelo *Clostridioides difficile*^(3,6,7,8,16,25)

Principais preditores e fatores de risco	
• Idade acima de 65 anos	• Estado mental alterado
• Uso de antiperistálticos ou narcóticos	• Febre alta
• Comorbidades associadas	• Hipotensão
• Uso de imunossupressores	• Dor abdominal intensa e/ou distensão
• Insuficiência renal aguda ou crônica	• Mais de 10 episódios de diarreia/dia
• Doença pulmonar obstrutiva crônica	• Leucocitose >15.000mL
• Hipoalbuminemia	• Ascite
• Íleo	• Presença de pseudomembranas

Quadro 4

Fatores de risco para a infecção recorrente do *Clostridioides difficile* de acordo com as referências 6, 7, 8, 35

Principais fatores de risco das recorrências do *Clostridium difficile*

- Idade acima de 65 anos
- Outros episódios de infecção pelo *C. difficile*
- História de infecção grave pelo *C. difficile*
- Leucocitose no hemograma
- Hipoalbuminemia <3g/dL
- Febre
- Presença de comorbidades
- Doença inflamatória intestinal
- Exposição a múltiplos cursos de antibióticos; necessidade de se continuar os antibióticos após o diagnóstico de DCd
- Níveis de anticorpos contra a toxina A diminuídos
- Fármacos supressores da secreção ácida do estômago

em pacientes com DCd sem diarreia, em casos complicados com peritonite, íleo ou megacólon tóxico. A repetição de exames pela mesma técnica após a obtenção de um resultado negativo não se mostra custo-efetiva, de acordo com a maioria dos *guidelines*. A positivação em um segundo ou terceiro exame tem ocorrido em 1% a 10% dos casos, e aumenta a probabilidade de exames falsos positivos. As toxinas do Cd degradam-se em cerca de 2 horas na temperatura ambiente, devendo-se transportar o material sob refrigeração para o laboratório se a previsão for a de demorar mais do que este tempo; este fato pode

explicar a ocorrência de alguns resultados falsos negativos. Recomenda-se solicitar o exame antes de iniciar o tratamento específico, visto haver interferência crescente de acordo com o tempo de uso, não só nas culturas, mas também no PCR. Em seguida serão resumidos os principais exames laboratoriais para o diagnóstico da DCd.^(17,33,34)

6.1. Coprocultura

A coprocultura para anaeróbios em meios seletivos é o meio tradicional de isolamento do Cd e considerada por muitos pesquisadores como o padrão-ouro com o qual os outros métodos deveriam ser comparados. Pode ser usada a técnica do pré-aquecimento das fezes na qual os esporos do Cd são preservados. A sensibilidade varia entre 94% e 100%, enquanto a especificidade situa-se em 84% a 100%. Embora seja um bom exame, ele exige a estrutura de um laboratório de microbiologia. Apesar do baixo custo tem a desvantagem de não diferenciar as cepas produtoras de toxinas das não toxinogênicas.

6.2. Teste da neutralização da citotoxicidade

Usa-se um filtrado das fezes onde se quer fazer a pesquisa das toxinas do Cd e inocula-se numa cultura de tecido em monocamada (vários tipos de cultura são usados). Após 24 a 48 horas, se o teste for positivo, observa-se uma lise das células pelas toxinas do bacilo. Em uma segunda cultura

de tecido inocula-se o mesmo filtrado junto com anticorpos neutralizantes contra as toxinas A e B do Cd, os quais evitarão o seu efeito citopático, se o resultado for positivo. A sensibilidade (S) deste método varia de 65% a 93% e a especificidade (E) é de 98%. Este é um dos exames considerados padrão-ouro e tem sido aperfeiçoado com o uso de anticorpos monoclonais e consegue separar a simples colonização das infecções verdadeiras. Apesar disto é um teste complexo, trabalhoso e demanda em média 2 a 4 dias para fornecer um resultado definitivo, o que é muita demora para as necessidades do paciente e por isto pouco usado na assistência.

6.3. Cultura toxinogênica

Consiste no isolamento do Cd a partir do cultivo de amostras de material fecal; este processo não diferencia as cepas produtoras de toxinas das não toxinogênicas. Para esta finalidade necessita-se de uma segunda fase em que se pode demonstrar a produção das toxinas A e B do Cd pela técnica do imunoensaio enzimático no sobrenadante da cultura; também se pode demonstrar a presença dos genes responsáveis pela produção das toxinas A e B, pela técnica do PCR.⁽²⁹⁾ A S varia de 95% a 100% e a E, de 96% a 100%.⁽⁹⁾ Este exame, apesar de também ser considerado padrão-ouro, necessita de estrutura de laboratório de microbiologia, é complexo, trabalhoso e demorado para a prática clínica e por isto muito pouco utilizado no diagnóstico. Esta

técnica não discrimina entre o portador assintomático e a infecção atual pelo Cd.⁽³⁶⁾

6.4. Pesquisa de glutamato desidrogenase (GDH) do *C. difficile*

A GDH é uma enzima básica, constitutiva, que é encontrada em grande quantidade na maioria das cepas do Cd. É pesquisada pela técnica de ensaio imunoenzimático (EIA). Este exame não separa as cepas toxinogênicas das não patogênicas, entretanto documenta a presença no Cd. Tem baixo custo, é de fácil execução e rápido, demorando menos de 1 hora. A sensibilidade varia entre 71% e 100% e a especificidade, de 67% a 99%. O valor preditivo negativo (VP-) é alto, entre 95% e 100%, enquanto o valor preditivo positivo (VP+) é baixo, variando de 34% a 50%. A maioria dos autores considera a GDH um método que deveria ser usado somente como triagem, sendo bom para afastar o diagnóstico devido ao alto VP-; recomenda-se que os casos positivos pelo GDH devam ser seguidos de um segundo exame, em geral o PCR ou a pesquisa de toxinas A e B pelo EIA, métodos de boa especificidade e que demonstram a patogenicidade da bactéria, portanto diagnóstico em duas ou três etapas que é proposto na atualidade por vários *guidelines* (Figuras 2 e 3, adiante).

6.5. Pesquisa das toxinas A e B

Em geral se utiliza a técnica de EIA. É o método tradicional mais conhecido para

o diagnóstico e o mais disponível. Devem ser pesquisadas as duas toxinas, pois 1% a 3% dos Cd patogênicos produzem somente a toxina B e mais raramente só a toxina A. Existem vários *kits* comerciais disponíveis, com algumas variações nos resultados. A sensibilidade oscila entre 50% e 85% na maioria dos trabalhos. Os resultados falsos negativos podem ocorrer em casos em que a conservação do material foi inadequada, visto que em 2 horas na temperatura ambiente a toxina sofre degradação, devendo ser mantida a 4°C. Para o exame tornar-se positivo devem existir pelo menos de 100 a 1.000 picogramas de toxina na amostra testada. A especificidade é elevada, situando-se entre 90% e 99%. O VP positivo oscila entre 69% e 81% na maioria dos trabalhos e o VP negativo é de 99%; existem algoritmos que usam a dupla do GDH e do EIA para toxinas A e B em função dos altos valores preditivos negativos. A técnica EIA é simples e pouco trabalhosa; o exame é considerado de baixo custo, sendo inexplicável ser tão pouco disponível em nosso meio; os resultados podem ser fornecidos rapidamente, uma das razões da sua grande utilização clínica. Os resultados negativos não excluem a hipótese, visto que a sensibilidade é relativamente baixa; nestes casos a repetição do exame pela mesma técnica, com menos de 7 dias, é pouco produtiva, exceto se houver suspeita de que a amostra não foi devidamente conservada. Recomenda-se não usar esta técnica como controle de cura, visto que o teste pode ser

positivo até 6 semanas após um tratamento adequado. Vários *guidelines* propõem usar este exame em duas etapas juntamente com a GDH e nos casos em que persistir dúvida numa terceira etapa usar o PCR para os genes das toxinas A e B.^(29,37)

6.6. Detecção de ácidos nucleicos. PCR

Na maioria dos trabalhos mais recentes os testes de amplificação dos ácidos nucleicos, participando em alguma etapa do diagnóstico, estão entre os preferidos para a demonstração da infecção pelo Cd, particularmente o PCR, que é o mais disponível e o mais estudado. Habitualmente eles detectam os genes responsáveis pela produção das toxinas A e B ou só da toxina B. A sensibilidade varia de 88% a 100%; a especificidade é geralmente superior a 97% (88% a 98%), fatos que explicam a preferência. O PCR não discrimina o portador do doente, sendo necessária a correlação clínica. Eventualmente detectam falsos positivos. É um exame relativamente complexo, exigindo uma estrutura laboratorial mais sofisticada para a técnica e pessoal treinado. É considerado de alto custo quando comparado a outras técnicas, entretanto nos EUA o seu custo é perfeitamente aceitável, entre US\$20 e US\$50. Os resultados podem estar disponíveis rapidamente, o que constitui uma característica preciosa para o clínico. Existem produtos comerciais capazes de detectar as cepas mais virulentas, como a chamada NAP1/BI/027 ou ribotipo 027, como preferem alguns. Existem painéis

que pesquisam múltiplos agentes de diarreia simultaneamente e que muito podem auxiliar no diagnóstico diferencial e no tratamento específico de alguns casos. O PCR não detecta a toxina diretamente e sim os genes responsáveis pela sua produção; desta forma o exame não diferencia o portador e a doença em atividade, sendo necessária a correlação com a clínica para minimizar os tratamentos desnecessários (Tabela 1 e Quadro 5).

Existem vários algoritmos propostos em alguns *guidelines* em que eles participam com destaque, conforme pode ser visto nas Figuras 2 e 3.

6.7. Abordagem de diagnóstico laboratorial proposta em alguns dos principais *guidelines* da literatura

A avaliação clínica é o primeiro passo para a correta interpretação dos exames. Supostamente, o doente deve estar com diarreia e, salvo raras situações, o material preferencial é a pesquisa nas fezes diarreicas, corretamente coletadas e transportadas para o laboratório. A melhor estratégia para diagnosticar a DCd ainda é matéria de debate. De acordo com a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), nenhum dos testes isoladamente deve ser apontado como

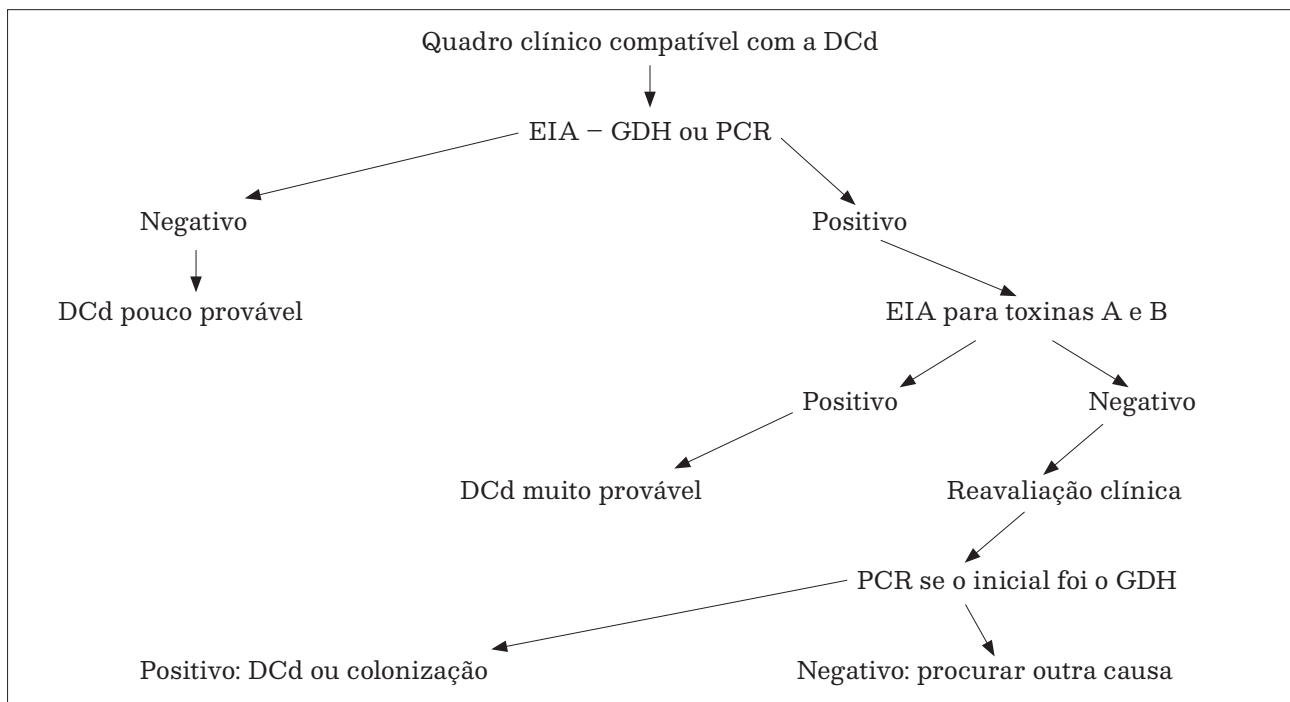


Figura 2

Algoritmo 1 proposto para o diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 13, 16, 24, 29, 30, 32, 33, 38 e 39

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

padrão para o diagnóstico, em função dos seus baixos valores preditivos positivos, principalmente em ambientes com baixa prevalência da doença.^(8,38,39)

A maioria dos consensos propõe fazer a investigação da DCd em duas etapas. Na primeira delas devem ser priorizados os métodos com alta sensibilidade, sendo os mais citados a GDH pelo EIA e o PCR para as toxinas A e B.^(40,41) Ambos os testes têm elevado valor preditivo negativo, de modo que quando resultam negativos em princípio apontam contra o diagnóstico. Algumas

rotinas quando o EIA-GDH de triagem é negativo em pacientes com clínica consistente de DCd, propõem a realização EIA para as toxinas A e B e só se exclui o diagnóstico se o resultado for também negativo.⁽⁷⁾ Na segunda etapa, se a primeira é positiva, são mais indicados os exames de maior especificidade, como é o caso do EIA para as toxinas A e B e o PCR, caso não tenha sido utilizado na triagem. Se na segunda fase for realizado o EIA para as toxinas A e B com resultado reativo, este achado sugere fortemente a presença do Cd em atividade.

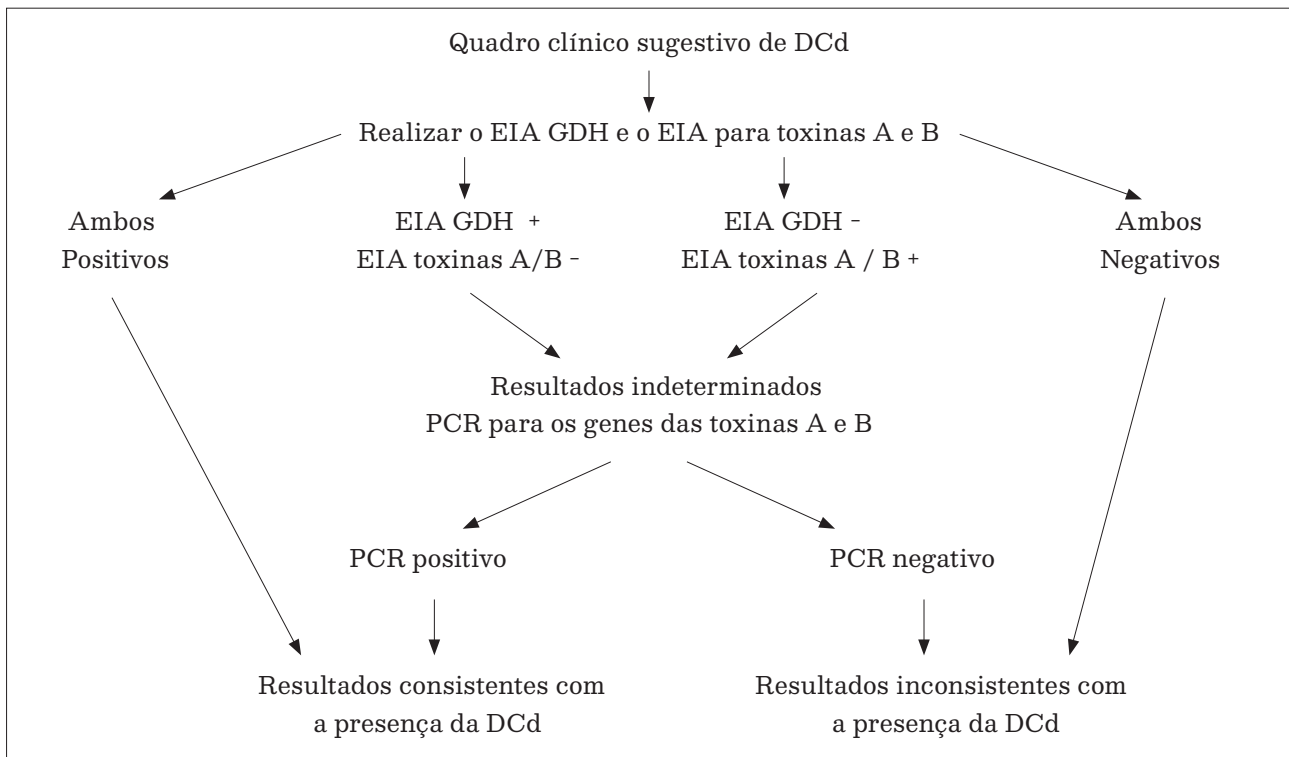


Figura 3

Algoritmo 2 proposto para o diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 13, 16, 24, 29, 32, 37, 40 e 41

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

Se ao contrário for negativo, fala contra a hipótese diagnóstica. Neste último caso, duas interpretações são mais cabíveis: a) não há Cd na amostra e b) pode ser um falso negativo do EIA toxinas A e B, incluindo a presença de quantidades pequenas das toxinas que não sejam capazes de ser captadas pelo exame e a coleta, transporte ou conservação inadequados. Se o exame de triagem foi o GDH positivo e o EIA contra

as toxinas A e B foi negativo recomenda-se realizar o PCR em uma terceira fase; se for positivo confirma a infecção ou colonização e se for negativo aponta fortemente contra a presença do Cd produtor de toxinas. Neste caso algumas rotinas preconizam que se procurem outras hipóteses para o caso, e quando o PCR não for disponível e a clínica muito sugestiva, realizar uma terapêutica de prova (Figura 2).^(7,36)

Tabela 1

Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos principais testes usados no diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 3, 9, 11, 16, 24, 29, 36, 40

Tipos de teste	S %	E %	VP+ %	VP- %
Cultura toxinogênica	94 - 100	94 - 100	alto	alto
Citotoxicidade	77 - 86	97 - 99	alto	bom
GDH	71 - 100	67 - 99	34 - 38	99 -100
EIA para toxinas A e B	50 - 92	90 - 99	69 - 81	99
PCR	88 - 100	88 - 98	46	99 - 100

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós; VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo. S: sensibilidade. E: especificidade

Quadro 5

Algumas características dos principais exames utilizados no diagnóstico específico da DCd, de acordo com as referências 3, 9, 11, 16, 24, 29, 36, 40

Tipos de teste	Demora	Execução	Colonização ou doença?	Detecta
Cultura toxinogênica	2 a 4 dias	Complexa	Não	Bactéria e toxina
Citotoxicidade	1 a 2 dias	Complexa	Sim	Toxinas
GDH	Rápido	Simple	Não	Enzima GDH
EIA para toxinas A e B	Rápido	Simple	Sim	Toxinas
PCR	Rápido	Complexa	Não	Genes das toxinas

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

Se o PCR for positivo na segunda fase (após o GDH positivo) pode-se afirmar que o Cd detectado é produtor de toxinas A e B, porém não informa se existe somente colonização ou doença em atividade, sendo necessária a avaliação clínica; caso contrário, se o PCR for não reativo, a presença da doença é muito pouco provável.

Existem alguns *guidelines*^(9,29,33,37) que preconizam fazer a triagem com os dois exames: o EIA para o GDH e o EIA para as toxinas A e B. Se os dois exames forem positivos, o achado é muito consistente com o diagnóstico de DCd; se ambos forem negativos, a conclusão é a oposta. Se um deles resultar positivo e o outro negativo, interpreta-se como indeterminado e a proposta é solicitar o PCR para os genes das toxinas A e B. Se o PCR for positivo sugere a infecção e se for negativo é pouco provável que se trate de DCd (Figura 3).

6.7 Outros exames e procedimentos

6.7.1. Endoscopia

Habitualmente os exames endoscópicos para o diagnóstico da DCd são desnecessários. São de mais difícil execução, tendem a apresentar mais complicações, como a perfuração intestinal, sobretudo em casos graves. Tornam-se mais bem indicados quando resultam de discussões entre o médico do paciente, o gastroenterologista e o endoscopista, ponderando-se os riscos e os benefícios da decisão. Em geral é motivada por dúvidas no diagnóstico diferencial, por

exemplo com a colite isquêmica, doença inflamatória intestinal, colite por citomegalovírus, entre outras. A endoscopia permite a visualização direta, a realização de biópsias das lesões e por vezes esclarecer o diagnóstico de doenças associadas como por exemplo doença inflamatória intestinal e colite pelo *C. difficile*.

A colonoscopia e a retossigmoidoscopia podem fazer o diagnóstico da DCd, quando caracterizam a colite pseudomembranosa; as lesões são mais encontradas no cólon, placas amareladas ou esbranquiçadas, de 0,3cm a 2cm de diâmetro, que às vezes coalescem e ficam mais difusas. No cômputo geral, as pseudomembranas são encontradas em cerca de 50% dos enfermos, porém nestes casos são consideradas patognomônicas do *C. difficile*, embora raras descrições de pseudomembranas sejam citadas na colite isquêmica, na colite urêmica, e em alguns agentes infecciosos, como a *Klebsiella oxytoca* e o *S. aureus*. Em 50% dos doentes os achados podem ser inespecíficos, como inflamação, edema, eritema e mucosa friável e mesmo sem alterações detectáveis, fatos que não afastam o diagnóstico.^(24,29,36)

6.7.2. Métodos de imagem

Os métodos de imagem não são usados rotineiramente. São reservados para os casos graves em que há dor abdominal intensa, distensão, íleo, manifestações de peritonite, com o objetivo de avaliar a presença de megacólon tóxico ou de perfuração intestinal. O exame

de eleição é a tomografia computadorizada do abdome e da pelve e, na sua ausência, a tradicional rotina de abdome agudo ou ultrassonografia abdominal enquanto o paciente não tem condições de se deslocar para o serviço de radiologia. A existência de dilatação colônica com mais de 7cm, junto do quadro clínico, é muito sugestivo do megacólon tóxico. Outras alterações descritas são o ar livre na cavidade em casos de perfuração, a distensão difusa às vezes acometendo também o delgado, níveis hidroaéreos semelhantes aos encontrados na obstrução intestinal, o edema da parede do cólon (mais de 4mm), alterações das haustrações intestinais pelo edema da parede intestinal podendo encontrar-se o sinal do acordeon, o sinal da impressão do polegar, o sinal do duplo alvo, diminuição da luz intestinal, que não são específicos e podem ocorrer em outras colites com edema da parede intestinal.⁽²⁹⁾

6.2.3. Outros exames

O hemograma costuma mostrar leucocitose com desvio para a esquerda, que tem uma boa correlação com a gravidade do caso. Nos casos graves são comuns contagens acima de 15.000 leucócitos/mm³ com desvio para a esquerda, por vezes até reação leucemoide do tipo mieloide com leucometria entre 25.000 e 50.000 leucócitos/mm³ e desvio intenso podendo ir até mielócitos ou promielócitos, geralmente com aumento escalonado. A pesquisa de sangue oculto nas fezes em geral é positiva. Em cerca de 50% dos casos a pesquisa de polimorfonucleares

nas fezes é positiva. Nos casos graves são comuns os distúrbios hidroeletrólíticos e a acidose metabólica. Manifestações da sepse abdominal podem estar presentes nos casos complicados. A albumina abaixo de 3g/dL, elevação do lactato acima de 5 mmol/L, aumento da proteína C reativa, da procalcitonina, da ureia e creatinina, da velocidade da hemossedimentação costumam estar presentes nas formas graves. Muitos outros exames podem alterar-se em função dos fatores de risco presentes e da gravidade da doença.^(2,3,29)

7. TRATAMENTO

7.1. Medidas gerais

Não há benefícios demonstrados no tratamento dos portadores sãos.

Como em qualquer paciente com diarreia, é fundamental manter o equilíbrio hidroeletrólítico, ácido básico, a função renal e o equilíbrio nutricional. Não há razão para se interromper a ingestão de líquidos e nutrientes na maioria dos casos sem complicações, mesmo que parte da reposição seja por via parenteral; em geral os vômitos não são proeminentes nos acometidos pela DCd.

Todos os autores recomendam interromper os antimicrobianos, se for possível, que propiciaram o surgimento da infecção; quando isto for inviável, deve-se tentar trocá-lo por antimicrobiano que tenha o espectro mais restrito e menos implicado como causa da DCd, sendo útil a discussão

com o infectologista. Os casos mais leves da DCd podem curar-se espontaneamente somente com a suspensão da antibioticoterapia (15% a 30%) que facilitou o seu aparecimento. Nestas situações acompanha-se o enfermo observando se há resposta em 48 horas; caso contrário deve-se iniciar o tratamento tradicional. Os pacientes que permanecem com os antimicrobianos apresentam DCd mais prolongada, mais recorrências e demoram mais a responder aos tratamentos habituais. A mesma recomendação é feita em relação aos medicamentos imunossupressores e com a quimioterapia antineoplásica, particularmente alguns medicamentos que possuem também ação antimicrobiana; nestes casos é fundamental conversar com o clínico ou o oncologista do paciente e fazer a opção de menor risco.

O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), se for possível, deve ser suspenso. Os inibidores da motilidade intestinal como a loperamida e os opiáceos estão contraindicados em função de aumentar o risco de megacólon tóxico, em tese por interferir na eliminação das toxinas do *C. difficile*, na opinião da maioria dos *guidelines*. Várias referências sugerem não se usar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bem como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINH) e os diuréticos, relacionados a uma evolução menos favorável,⁽⁴³⁾ com aumento das complicações renais por hipotensão ou desidratação. Se for possível devem-se suspender

os fármacos associados aos antimicrobianos que causem diarreia como efeito adverso.

Compensar as doenças associadas à DCd, como por exemplo o diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, desnutrição, também é medida importante.

Nem sempre os exames confirmatórios estão disponíveis ou não são feitos com a presteza necessária; nestes casos, principalmente nos suspeitos de formas graves ou complicadas, o tratamento de prova deverá ser iniciado com base nos dados clínicos e epidemiológicos disponíveis.

O Cd é muito resistente aos detergentes comuns, facilmente transmissível no âmbito hospitalar, e precisa-se estar atento para o cumprimento das medidas de precauções e de desinfecção preconizadas para o bacilo que serão analisadas em tópico mais adiante.

7.2. Uso de probióticos

O uso de probióticos na maior parte dos *guidelines*, incluindo os mais recentes, não é recomendado para o tratamento nem para a prevenção primária ou secundária da DCd. A argumentação mais citada é a de que os dados disponíveis são contraditórios e as metodologias usadas para as comparações não são adequadas,⁽²⁾ tornando difíceis as conclusões.^(2,7,16,24,36,37,39,42)

7.3. Tratamento das formas leves ou moderadas

A maioria dos trabalhos e *guidelines* estabelece os esquemas terapêuticos e faz

as escolhas antimicrobianas baseados na apresentação clínica da DCd no paciente. Os três medicamentos mais utilizados são o metronidazol e a vancomicina e a fidaxomicina, os quais serão revistos a seguir. Alguns autores⁽⁴³⁾ sugerem que nestas formas, quando não há fatores de risco de gravidade ou de recorrência, se suspenda o antibiótico causador e se observe por 48 horas se vai haver melhora, antes de iniciar o esquema antibiótico para o *C. difficile*, o que pode curar o doente em 15% a 30% deles.

O metronidazol é um derivado 5-nitroimidazólico muito ativo nas bactérias e protozoários anaeróbios, incluindo o Cd. Seu mecanismo de ação é primariamente bactericida. Ao penetrar nas bactérias anaeróbias, forma produtos intermediários, resultantes da sua redução, que se ligam ao DNA, produzindo complexos que inibem a replicação e impedem a síntese enzimática, resultando a morte celular. Estes fenômenos ocorrem nos anaeróbios pela presença de proteínas de baixo potencial de oxirredução, semelhantes à ferridoxina, que reduzem o metronidazol; estas proteínas faltam nos aeróbios, daí a ação específica do fármaco em anaeróbios.⁽⁴⁴⁾ Por via oral o metronidazol é rapidamente absorvido no intestino delgado, sendo a sua biodisponibilidade de 90% a 95%, quase igual à da via parenteral. É metabolizado no fígado e seu metabólito principal, o hidroximetronidazol, tem parte da atividade antimicrobiana do fármaco original. Sua eliminação é, em sua maior fração, renal e outra parte menor se dá por

via biliar. Na colite pelo Cd o metronidazol chega à luz do cólon em níveis bactericidas para o bacilo, apesar da sua ótima absorção digestiva. Admite-se que isto ocorre devido à aceleração do trânsito intestinal causado pela diarreia, dificultando a sua absorção pela eliminação biliar de parte do medicamento e por secreção da mucosa colônica lesada. Em pacientes sem diarreia as concentrações do metronidazol nas fezes são muito inferiores e não atingem os níveis necessários para uma ação efetiva. Alguns estudos feitos no Canadá mostram um maior número de recorrências com o uso de metronidazol e tenta-se explicar o fato pela queda nos níveis do fármaco na luz intestinal na medida em que o paciente melhora as condições de saúde; este fato, entretanto, não é referendado por outros autores, visto que mais de 50% das recorrências são por reinfeção e o restante por recaídas a partir dos esporos do Cd remanescentes que não são atingidos pelos antibióticos e podem não ser eliminados pelo peristaltismo, particularmente em casos de doença diverticular do cólon associada. Por via parenteral, o metronidazol em pacientes com DCd pode produzir níveis bactericidas nas fezes através de sua parcial eliminação biliar, diminuição da reabsorção do fármaco eliminado na bile por causa da diarreia e por secreção colônica, entretanto em níveis que podem ser inferiores ao uso por via oral. A resistência dos anaeróbios ao metronidazol é incomum, embora pareça estar aumentando principalmente em

alguns cocos Gram-positivos, mas não em relação ao Cd, onde é muito rara; sabe-se que a maioria das recorrências do Cd não são por resistência ao metronidazol.

Nos esquemas usados habitualmente, o metronidazol é um medicamento bem tolerado. Os efeitos adversos mais relatados são gosto metálico, náusea, vômitos, azia, diarreia ou prisão de ventre. Eventualmente podem ocorrer reações alérgicas, mas não são comuns. Raramente hepatite e pancreatite já foram descritas. A urina pode ficar de cor vermelho escuro durante o seu uso. Em doses mais altas ou em tratamentos mais prolongados podem surgir reações neurológicas, principalmente polineuropatia periférica, neurite óptica, tonteiras, depressão, insônia e, mais raramente, psicoses. Recomenda-se não se ingerir bebidas alcoólicas até 1 dia após o término do tratamento, pois pode haver uma reação *dissulfiram-like*. Em nível experimental relatam-se propriedades mutagênicas e carcinogênicas com o medicamento. Em seres humanos, vários estudos não conseguiram demonstrar a relação entre câncer e o uso do medicamento, mas alguns autores recomendam mais pesquisas para as conclusões definitivas. Na gravidez o Federal Drug Administration (FDA) o classifica como fármaco B, entretanto há muita discussão sobre o uso deste fármaco, sobretudo no primeiro trimestre da gestação. Vários autores recomendam evitar o medicamento durante toda a gestação e só admitem usá-lo quando não houver outras opções adequadas. No

puerpério também deveria ser evitado, pois elimina-se no leite em quantidade que pode dar um gosto amargo, dificultando a amamentação, podendo levar à recusa da mamada pelo recém-nascido.

O metronidazol, principalmente por via oral, é um medicamento de custo acessível e facilmente disponível e por isto ainda bastante usado em nosso meio.

O tratamento das formas leve e moderada da DCd, na maioria dos *guidelines* mais recentes, em adultos deve ser realizado preferencialmente com a vancomicina VO ou com a fidaxomicina, esta última ainda não disponível no Brasil. Habitualmente o tratamento com o metronidazol só é indicado quando não há possibilidade de usar a vancomicina ou a fidaxomicina; recomenda-se que nestes casos seja feito em pacientes com formas leves ou moderadas, sem a presença de fatores de risco de gravidade ou recorrências. Deve-se acompanhar atentamente a resposta, que em geral se faz em 5 a 7 dias. Os resultados são inferiores aos da vancomicina e aos da fidaxomicina, bem como a frequência de recorrências é maior com o seu uso (Quadro 6).

Em Pediatria há carência de estudos prospectivos comparando o metronidazol com a vancomicina. Desta forma, alguns autores consideram que o metronidazol poderia ainda ser a primeira opção em crianças para o tratamento das formas leves da DCd,^(13,24) enquanto outros colocam em patamar de igualdade a vancomicina e o metronidazol,^(43,45) entretanto sem sugerir

a superioridade da vancomicina nestas formas (ver Quadros 8 e 9, adiante).

A grande vantagem do metronidazol é o seu menor custo, com boa tolerância nos esquemas habituais e sem os atuais e preocupantes problemas de uso da vancomicina exercendo pressão seletiva para os enterococos resistentes (VRE) no âmbito hospitalar. As doses recomendadas para os adultos são de 500mg, VO, 3 vezes/dia, ou 250mg, VO, por dose, 4 vezes/dia durante, ambos, 10 a 14 dias. Quando a via oral estiver impedida, o metronidazol pode ser usado por via EV, na dose de 500mg, a cada 8 horas, por 10 a 14 dias, podendo-se passar para a via oral assim que o paciente tiver condições de ingestão adequada, e completar o tempo recomendado.

A pesquisa de toxina do Cd pode permanecer positiva até 6 semanas após o término do tratamento, daí não ser recomendada para controle de cura e nem para novo tratamento em assintomáticos. A melhora da febre, dor abdominal, diarreia e da leucocitose costuma aparecer na maioria dos pacientes em 2 a 5 dias de tratamento; com 7 dias o paciente deve estar com plena resposta. A resposta da cepa NAP1/BI/027 ao metronidazol normalmente é mais lenta que nas cepas menos virulentas.

Vancomicina

É um antibiótico glicopeptídeo, ativo contra cocos e bacilos Gram-positivos, aeróbios e anaeróbios, incluindo o Cd. Age

inibindo a síntese da parede celular das bactérias em multiplicação, levando à sua lise osmótica, sendo, portanto, um antimicrobiano primariamente bactericida. Embora a resistência dos cocos Gram-positivos aeróbios seja um problema crescente, em relação ao Cd a resistência é um evento raro. Para as infecções piogênicas comuns, o medicamento é usado por via venosa, entretanto para a DCd esta via é ineficaz, pois o que importa são as concentrações do medicamento na luz intestinal. Por via oral somente quantidades ínfimas da vancomicina são absorvidas; isto torna este antibiótico excelente para tratar o Cd, atingindo concentração elevada sem determinar os efeitos adversos sistêmicos do glicopeptídeo. Em casos fulminantes as doses mais elevadas são indicadas pela maioria dos autores e alguns sugerem monitorar os níveis de vancomicina, apesar da sua pequena absorção por esta via e do baixíssimo risco de lesão renal. A formulação oral em cápsulas⁽⁴⁶⁾ não existe no comércio do Brasil. Propõem-se então quebrar a ampola e administrar o antibiótico em sua apresentação venosa por via oral. Esta conduta é feita também em países onde as cápsulas são disponíveis, mas o custo delas é muito maior que os da apresentação injetável. Alguns pacientes referem gosto ruim, mas nada que impeça o seu uso desta forma. Estudos comparativos entre o uso de vancomicina em cápsulas e a apresentação venosa usada por via oral não mostram diferenças de resultados entre as duas formulações.⁽⁴⁶⁾

Recomenda-se não administrar a vancomicina junto com a colestiramina, visto que ela pode se ligar à colestiramina e diminuir sua ação antimicrobiana.

Nas formas leves e moderadas de adultos a vancomicina é a melhor alternativa entre nós, visto que a fidaxomicina não existe ainda no Brasil e o metronidazol dá resultados inferiores às duas. Na maioria dos autores e *guidelines* a vancomicina é usada na dose de 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias (ver Quadro 6). As doses podem ser aumentadas sem efeitos adversos adicionais, porém nestas formas não há vantagem de se usar doses maiores nos estudos comparativos. Em geral a resposta se faz sentir em 2 a 5 dias. Em algumas situações especiais a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enemas ou por sonda nasogástrica, gastrostomia ou ileostomia. A vancomicina por via oral pode ser usada durante a gestação sem problemas adicionais. Existe o temor de que o uso mais generalizado da vancomicina na DCd possa contribuir para exercer pressão seletiva nos enterococos resistentes à vancomicina. Em crianças não se demonstrou a superioridade da vancomicina sobre o metronidazol para estas formas.

Fidaxomicina

É um antibiótico macrocíclico. Apresentado por via oral em comprimidos de 200mg para adultos. É primariamente bactericida, atua na síntese do RNA inibindo a RNA

polimerase da bactéria. Age somente em Gram-positivos e desta forma produz menos alterações na microbiota intestinal, preservando os Gram-negativos. Boa atuação no *C. difficile* e a resistência é um fenômeno considerado incomum, visto que a sua indicação clínica quase que exclusiva é a DCd, além do uso mais restrito pelo preço elevado. Este fármaco quase não é absorvido por via oral, agindo topicamente na luz intestinal, e com isto os efeitos adversos são incomuns, citando-se manifestações alérgicas, em geral de pequena gravidade, além de náusea, vômitos e constipação ocasionais, de intensidade leve a moderada. Embora não haja estudos em humanos, não foram descritas alterações em animais durante a gravidez, sendo classificada na categoria B pelo FDA. Em geral não há necessidade de ajustes na insuficiência renal, hepática e nos idosos. De acordo com os *guidelines* a fidaxomicina ou a vancomicina são as primeiras alternativas para tratar as formas leves e moderadas da DCd e ambas são mais ativas do que o metronidazol. É usada em adultos na dose de 200mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias. Vários *guidelines* a consideram superior à vancomicina em relação à menor taxa de recorrências.^(47,48)

Ainda não é comercializada no Brasil, porém nos Estados Unidos, segundo anúncio promocional na internet, a caixa com 20 comprimidos, que dá para um tratamento, custa US\$ 4459,24 e segundo o Lexicomp /UPTODATE o valor por comprimido é US\$ 255,73 (consulta feita em 29/12/2021).

7.4. Formas graves

A vancomicina é considerada a primeira opção para esta apresentação clínica da DCd.⁽⁹⁾ Os estudos comparativos com o metronidazol mostram clara superioridade da vancomicina, embora a atuação *in vitro* seja semelhante em ambas, do mesmo modo que as taxas de recorrência da doença (cerca de 25%). A vancomicina é recomendada na dose de 125mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias. Alguns autores defendem o uso de doses maiores de vancomicina, de 250mg a 500mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias; alguns estudos comparativos nas formas graves não complicadas não mostram diferenças nos resultados usando as doses maiores, embora não se observem efeitos adversos adicionais, já que esse medicamento quase não é absorvido por via oral. Se houver dificuldade em se usar a via oral, a vancomicina pode ser prescrita sob a forma de enemas de retenção em doses de 500mg em 100mL a 500mL de soro fisiológico de 6/6 horas; cita-se também o seu uso por sonda nasogástrica, gastrostomia e ileostomia. A fidaxomicina é apontada como uma alternativa para as formas graves, com resultados semelhantes ou superiores aos da vancomicina em estudos comparativos. Na impossibilidade das duas primeiras opções, pode ser usado o metronidazol, 500mg, EV, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias, entretanto os resultados são claramente inferiores aos da vancomicina e aos da fidaxomicina. Nestas circunstâncias citam-se algumas tentativas com

a tigeciclina EV,⁽⁴²⁾ porém a experiência ainda é pequena para se recomendar com mais segurança. Nos casos graves vários autores, em função da possível evolução com complicações cirúrgicas, sugerem que um cirurgião se junte ao grupo que acompanha o paciente para ajudar no diagnóstico mais precoce de alguma complicação de tratamento cirúrgico.

7.5. Formas graves complicadas ou fulminantes

Estes pacientes devem ter um acompanhamento multidisciplinar, com a participação da gastroenterologia, da infectologia e da medicina intensiva; é recomendado que sejam também acompanhados pela cirurgia, de modo a garantir decisões rápidas e ágeis em relação às possíveis indicações cirúrgicas.

A reposição hidroeletrólítica, normalização do equilíbrio ácido básico e nutricional, inclusive os níveis da albumina, e monitorar a função renal e as múltiplas disfunções orgânicas, quando presentes, são fundamentais. Diagnóstico precoce e tratamento agressivo do choque são as principais citações dos diversos *guidelines* neste item do tratamento.

O *C. difficile* deve ser tratado preferencialmente com vancomicina, 500mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias. A maioria das referências sugere a associação com o metronidazol, 500mg, EV, 3 vezes/dia, por 10 a 14 dias. Nos casos em que a via oral está

Quadro 6

Tratamento em adultos das formas leves, moderadas, graves e graves complicadas da doença causada pelo *Clostridioides difficile*, primeiro episódio, de acordo com as referências: 2, 3, 6, 7, 8, 9, 16, 24, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 49, 50

Tratamento das formas leves ou moderadas possíveis de se fazer no Brasil
1- Vancomicina: 125mg, VO, 4 vezes/dia, durante 10 a 14 dias, esquema preferencial
2- Metronidazol: 500mg, VO, 3 vezes/dia, 10 a 14 dias, quando não é possível fazer a vancomicina e para casos sem fatores de risco de gravidade ou de recorrências
Tratamento das formas leves ou moderadas não disponíveis no Brasil
3- Fidaxomicina: 200mg, VO, 2 vezes/dia, 10 dias
Tratamento das formas graves
4- Vancomicina no esquema 1
5- Fidaxomicina no esquema 3 (não disponível no Brasil)
Tratamento das formas graves complicadas e fulminantes
6- Vancomicina, 500mg, VO*, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias associada ao
7- Metronidazol** 500mg, EV, 3 vezes/dia, por 10 dias

* A vancomicina pode ser feita por sonda nasogástrica, clister, por ileostomia ou gastrostomia (ver o texto)

** Ver possibilidade de tigeclina quando não há disponibilidade do metronidazol EV

impedida ou prejudicada, a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enema de retenção, 500mg diluídos em 100mL a 500mL de soro fisiológico de 6/6 horas, por cateter colônico ou por sonda nasogástrica. A fidaxomicina, embora tenha boa atuação nas formas graves, aparece menos nas recomendações das formas complicadas e fulminantes em virtude da falta de mais trabalhos neste tipo de paciente, contudo é citada em alguns *guidelines* associada ao metronidazol.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado nos enfermos que não respondem aos esquemas propostos, mesmo com a antibioticoterapia correta, após um período

que varia nos diversos autores entre 2 e 5 dias, em média de 3 dias; outras situações em que a cirurgia deve ser considerada são a hipotensão arterial requerendo terapia vasopressora, sinais clínicos de sepse com disfunção orgânica, principalmente pulmonar e renal; alterações mentais, reação leucemoide, lactato igual ou acima de 5 mmol/l, aparecimento de íleo, evolução fulminante, perfuração intestinal, megacólon tóxico não responsivo e enterite necrosante. O momento de decidir a cirurgia tem critérios incertos, baseando-se em dados subjetivos, embora deva ser realizada antes do agravamento extremo do quadro do doente. As cirurgias mais citadas são

a colectomia total, a colectomia subtotal com ileostomia, sem remover o reto; em um segundo momento após a melhora, é feita a anastomose íleo-retal. A colectomia segmentar tem dado resultados inferiores comparados à colectomia total ou subtotal com ileostomia^(8,31,40,51) Alguns trabalhos têm defendido a realização de ileostomia por laparoscopia, seguida de lavagem do colo e administração de vancomicina de 6/6 horas pela ileostomia; alguns resultados iniciais parecem promissores, sobretudo em pacientes sem condições cirúrgicas adequadas, entretanto há necessidade de mais pesquisas para uma melhor conclusão acerca desta proposta.

A tigeciclina tem atividade contra *C. difficile* e vem sendo estudada em alguns trabalhos observacionais, principalmente em casos graves que não estão respondendo bem aos tratamentos convencionais, substituindo o metronidazol. Embora sem estudos randomizados, vários autores consideram que há potencial no seu uso. Recomenda-se 100mg de dose de ataque EV, seguida de 50mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias.⁽²⁴⁾ Alguns trabalhos citam o uso da tigeciclina associado à vancomicina, porém as casuísticas são pequenas para se tirar conclusões.⁽⁴²⁾

Em casos não responsivos, refratários aos antibióticos, propõe-se o transplante microbiota fecal, tentativa principalmente nos pacientes com alto risco cirúrgico; deve ser decidido caso a caso, embora haja alguns resultados favoráveis ainda sem conclusões definitivas.⁽⁴²⁾

7.6. Formas recorrentes

7.6.1. Primeira recorrência

As recorrências em geral acontecem em até 8 semanas após terminar-se o tratamento de um episódio de DCd, embora várias referências considerem este período entre 4 e 12 semanas. Na prática não se diferencia a recaída de reinfecção, visto que seria necessária a genotipagem, pouco disponível na prática clínica fora das instituições de pesquisa.

A maioria dos autores considera que na primeira recorrência devem ser aplicadas as regras gerais do tratamento do primeiro episódio da DCd. Se a apresentação for leve ou moderada ou grave, a escolha habitual recai na vancomicina ou, quando for disponível, a fidaxomicina, considerada superior nesta indicação; o metronidazol só deverá ser usado quando não houver nenhuma das duas drogas preferenciais. Se a recorrência for grave e complicada ou fulminante, indica-se a vancomicina, associando-se o metronidazol por via EV. A razão da conduta prende-se ao fato de que as recorrências são causadas por reinfecções ou recidivas a partir de esporos remanescentes no cólon ou reinfecção; a resistência do Cd ao metronidazol, à vancomicina e à fidaxomicina é considerada muito rara, sabendo-se que nenhum desses fármacos tem atuação nos esporos. Registre-se que a fidaxomicina é apontada como a melhor opção para tratar a DCd quando o risco de recorrência é aumentado, superior neste quesito aos dois outros medicamentos.⁽³⁷⁾ No tratamento da primeira

recorrência, nos locais onde é disponível, sugere-se ainda associar à vancomicina o bezlotoxumab (anticorpos monoclonais contra a toxina B do Cd, não comercializado no Brasil), conduta que melhora o resultado de evitar novas recorrências principalmente no grupo de enfermos com risco aumentado de recorrências e quando não existir a fidaxomicina como alternativa. Outras opções referidas na literatura, em sua maioria acrescentaram pouco ao tratamento tradicional e serão revistas em tópico adiante.

7.6.2. Segunda e demais recorrências

Mesmo nas formas leves ou moderadas indica-se o glicopeptídeo no esquema tradicional; após completar o tratamento padrão de 10 a 14 dias com a vancomicina, vários *guidelines* sugerem usar a vancomicina com retirada progressiva e pulsada. O esquema mais proposto é fazer a vancomicina, 125mg, VO, 4 vezes/dia, por 14 dias; em seguida 1 semana de vancomicina 125mg, VO, 2 vezes/dia, depois a vancomicina 125mg, 1 vez/dia por 7 dias, seguida de vancomicina 2 a 3 vezes/semana por 2 a 8 semanas (ver Quadro 7, adiante). Os resultados com os esquemas pulsados e com retirada progressiva da vancomicina mostram-se melhores neste contexto e são recomendados em vários *guidelines*. A tolerância destes tratamentos é boa, pois a vancomicina por via oral habitualmente não determina efeitos adversos tóxicos sistêmicos. Quando disponível, a fidaxomicina também é proposta não só no esquema tradicional,

como também de forma mais prolongada, sendo 5 dias de fidaxomicina, 200mg, VO, por 5 dias, seguido de 200mg, VO, em dias alternados até completar 10 doses; alguns trabalhos referem resultados melhores com este esquema, quando comparado ao tradicional nos casos recorrentes. Outra proposta que tem produzido resultados em alguns pacientes é a associação com o bezlotoxumab, na dose de 10mg/kg, dose única, EV, seja com a vancomicina ou com a fidaxomicina; infelizmente este medicamento ainda não é disponível no Brasil e o seu custo é muito elevado, US \$ 4650,00 por uma ampola de 1g.

Alguns *guidelines* indicam realizar o tratamento habitual com a vancomicina e em seguida utilizam a rifaximina 400mg, VO, 3 vezes/dia durante 20 dias, ou a nitazoxanida (para adultos) 500mg, VO, de 12/12 horas, durante 10 dias, conduta que beneficia alguns pacientes.

Na terceira ou demais recorrências muitas propostas têm sido feitas. Se o paciente já utilizou o esquema pulsado ou o com retirada progressiva da vancomicina, o transplante de microbiota fecal e o uso da fidaxomicina e do bezlotoxumab parecem as alternativas com melhor base científica na atualidade.

7.7. Outras opções de tratamento da DCd

Alguns médicos experientes costumam dizer que quando temos muitas propostas para tratar uma determinada patologia é um sinal de que nenhuma delas satisfaz

plenamente. Existem muitas tentativas de tratamento da DCd que se filiam resumidamente a quatro linhas de ação. A primeira é constituída por medicamentos antimicrobianos que atuam diretamente no Cd. O segundo grupo reúne as tentativas de restaurar a microbiota alterada do cólon. A terceira linha congrega medidas que têm como objetivo favorecer a eliminação das toxinas do Cd. A última linha tenta favorecer a resposta imune contra o Cd, seja com imunoglobulinas, anticorpos monoclonais ou com tentativas de vacinação. Em seguida serão analisadas as principais propostas dentro de cada um dos quatro grupos e os seus resultados na prática clínica até a atualidade.⁽²⁹⁾

7.7.1. Primeiro grupo de opções para a DCd: outros antimicrobianos

A fidaxomicina está entre as principais alternativas de tratamento DCd e já foi comentada, porém não está disponível no Brasil. No grupo pediátrico a experiência é muito limitada, entretanto indicam atuação semelhante à dos adultos. Nas formas recorrentes poderia ser usada em crianças com mais de 6 meses e menos de 6 anos, 16mg/kg por dose, 2 vezes/dia, durante 10 dias; em crianças com 6 ou mais anos, 200mg por dose, 2 vezes/dia, por 10 dias.⁽⁴⁹⁾ Este medicamento precisa de mais estudos no grupo pediátrico.

A rifaximina pertence à classe das rifamicinas. Inibe a síntese do RNA bacteriano

ligando-se à subunidade beta da RNA polimerase dependente do DNA bacteriano. A rifaximina atua numa gama variada de microrganismos, incluindo alguns cocos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios, Cd, enterobactérias e protozoários, como a *Giardia* sp. e *Cryptosporidium* sp. Apesar disto, a maioria dos autores considera que ela causa poucas alterações na microbiota intestinal, e este fato não facilitaria a recorrência da DCd quando for usada. Este antibiótico tem sido referido na literatura no tratamento da diarreia dos viajantes quando causada pela *Escherichia coli* não invasiva, como coadjuvante no tratamento na prevenção da encefalopatia hepática, na síndrome do cólon irritável e nas infecções pelo Cd. Usado somente por via oral, o medicamento quase não é absorvido (0,4%), atingindo elevadas concentrações na luz intestinal e nas fezes, entretanto os níveis sistêmicos são muito baixos; não há interferência da alimentação na sua atuação. Sua tolerância é boa, eventualmente produzindo flatulência, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação, tonteados e raramente outros.⁽⁵²⁾ Na gravidez é classificado como fármaco da classe C do FDA. Há poucas informações para o seu uso na lactação e em crianças com menos de 12 anos. Mais de 97% do medicamento são eliminados nas fezes de forma imutável. Um dos principais problemas referidos com o uso deste antibiótico é a facilidade com que são selecionados mutantes resistentes, principalmente após o quinto dia de uso. Na maioria das vezes a resistência aparece

por alteração do sítio do cromossoma alvo do antimicrobiano; este é um impedimento importante ao seu uso mais disseminado, pelo menos é o que se teme.

Vários autores citam o uso de rifaximina no tratamento da forma recorrente da DCd, em continuidade ao uso da vancomicina seja no esquema convencional de 10 a 14 dias, seja no esquema pulsado com retirada progressiva do medicamento. Os resultados deste esquema sequencial são considerados bons para tratar e prevenir recorrências do Cd, constituindo-se em mais uma opção a ser tentada nestes casos, com uma razoável base científica.^(7,29) A rifaximina existe à venda no comércio brasileiro, embora o custo seja relativamente elevado para a média dos pacientes. A rifaximina é usada na maioria das referências em adultos na dose de 400mg, VO, 3 vezes/dia, durante 20 dias (após usar a vancomicina nas formas recorrentes). Em alguns países, incluindo o Brasil, os comprimidos são apresentados na dosagem de 550mg; algumas referências indicam usar a rifaximina na dose de 550mg, VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias.⁽⁷⁾ A rifaximina também tem sido sugerida para tratar as formas recorrentes da DCd em crianças, após o uso da vancomicina. Em crianças com mais de 12 anos as doses são as mesmas dos adultos. Nas crianças com menos de 12 anos as doses na DCd não são bem estabelecidas. Em outras condições citadas anteriormente, a rifaximina tem sido recomendada na dose de 10mg a 30mg/kg/dia, com a dose máxima diária de 1,2g (3

comprimidos de 400mg ou 2 comprimidos de 550mg), por 14 dias. Para esta indicação esse medicamento ainda não está oficialmente aprovada pelo FDA em crianças.

A teicoplanina apresenta boa eficácia contra o Cd *in vitro*. Também é um glicopeptídeo e possui características muito parecidas com a vancomicina. Apresenta espectro antimicrobiano semelhante ao da vancomicina, incluindo atuação no Cd. Por via oral não é absorvida e atinge altas concentrações na luz intestinal. Alguns trabalhos comparativos mostram uma ação na DCd igual à da vancomicina, embora com casuística pequena. Recomendam-se mais estudos para conclusões mais sólidas, embora tudo indique que é mais uma alternativa, mas que não acrescenta à vancomicina. A teicoplanina é usada na dose de 100mg, VO, de 12/12 horas; como não há apresentação oral, tem-se utilizado a apresentação injetável por via oral, sugerida inclusive nas instruções do laboratório fabricante.

A nitazoxanida, já bem conhecida em outras indicações, tem atuação *in vivo* e *in vitro* no Cd comparável ao metronidazol, além da ação em alguns protozoários, helmintos, outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Cerca de 2/3 do medicamento são eliminados nas fezes de forma ativa. Tem sido estudada mais nas formas recorrentes em esquema dando continuidade à vancomicina. É usada na dose de 500mg, VO, 2 vezes/dia, durante 10 dias. Embora liberada para outras indicações em pediatria, a nitazoxanida,

embora citada, ainda não foi oficialmente liberada para tratar DCd.⁽¹³⁾

O ácido fusídico e a bacitracina são referidos na literatura como ativos no Cd, entretanto com atuação classificada como inferior à vancomicina. Faltam estudos e o *guideline* da Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) coloca estes antimicrobianos entre os fármacos em que as evidências para o uso clínico são incertas no momento; a linezolida também é ativa no Cd, porém a experiência clínica ainda é ínfima, não havendo base sólida para o uso clínico.

A tigeciclina é uma tetraciclina de largo espectro e considerada ativa contra o Cd. Existem algumas referências positivas limitadas a casos graves e complicados e alguns refratários. É um antibiótico administrado por via parenteral de largo espectro e pode ser considerado em casos em que se tem clínica de abdome agudo. Em relação ao DCd, seu papel ainda é duvidoso porque a experiência é pequena. Alguns autores a citam como alternativa ao metronidazol injetável nos casos graves e complicados, visto que atinge níveis fecais teoricamente suficientes para agir no Cd. Precisa-se de mais estudos, sobretudo prospectivos, para que a tigeciclina seja indicada com mais propriedade.⁽²⁴⁾

Vários trabalhos citam ridinilazol⁽¹⁾ como um fármaco promissor, em fase 3 de pesquisa, e os resultados preliminares mostram efetividade semelhante à da vancomicina, contudo são necessários trabalhos

mais detalhados para estabelecer seu real papel no tratamento da DCd.

Existem algumas publicações com outros medicamentos, como o cadazolid e surotomicina, porém muito prematuras para ser indicadas.

7.7.2. Tentativas de restaurar a microbiota do cólon

Transplante de microbiota fecal (TMF)

Os bons resultados do transplante de microbiota fecal no tratamento e na prevenção das recorrências da DCd já são fato indiscutível.^(15,53,54) Sabe-se que durante a DCd importantes alterações ocorrem na microbiota fecal, culminando com a facilitação da instalação e multiplicação do Cd no trato gastrointestinal. O trato gastrointestinal alberga uma complexa microbiota, constituída por muitas espécies, principalmente de bactérias. Dentre os papéis benéficos para o hospedeiro executados pela microbiota destacam-se a síntese de vitaminas e de outros nutrientes, a fermentação dos hidratos de carbono, o desdobramento da bile e de hormônios do hospedeiro, a exclusão por competição dos patógenos que aí chegam, além de influenciar no desenvolvimento e maturação do sistema imune intestinal. A composição da microbiota é afetada principalmente pelo uso de antibióticos os quais podem remover microrganismos que servem de barreira e proteção da mucosa. O Cd é um dos patógenos que pode se aproveitar destas mudanças

e multiplicar-se produzindo a DCd. Ainda não se sabe com precisão quais bactérias são mais importantes neste processo. A ideia do transplante de microbiota fecal é restabelecer o equilíbrio da microbiota e interromper o ciclo causador das recorrências, impedindo a reinstalação do Cd.

A maioria dos *guidelines* indica o TMF a partir da segunda ou da terceira recorrência, quando falharam os tratamentos antibióticos tradicionalmente indicados (Quadro 7). A primeira etapa do TMF consiste na seleção

de doadores; em geral dá-se preferência a indivíduos jovens e saudáveis, comumente familiares do paciente. Alguns centros, por questões econômicas, construíram um *pool* de doadores que é acionado sempre que necessário e nos quais já foram realizados os questionários e exames necessários, fazendo-se apenas as devidas atualizações. Na seleção é feito um minucioso questionário para diminuir a probabilidade de transmissão de agentes pelas fezes ao receptor. Após aprovação no minucioso questionário

Quadro 7

Tratamento em adultos das formas recorrentes do *Clostridioides difficile*, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 9, 16, 24, 29, 32, 35, 36, 37, 53

Primeira recorrência
Tratar como o episódio inicial. Veja no Quadro 6
Segunda ou mais recorrências. Esquemas possíveis no Brasil
1- Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias
2- Vancomicina com retirada progressiva e pulsado Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, por 2 semanas Vancomicina: 125mg, VO, de 12/12 horas, por 1 semana Vancomicina: 125mg, VO, 1 vez/dia, por 1 semana Vancomicina: 125mg, VO, a cada 2 ou 3 dias, por 2 a 8 semanas
3- Vancomicina seguida da rifaximina Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias, seguida de rifaximina, 400mg, VO, 3 vezes/dia, por 20 dias
4- Vancomicina nos esquemas 1 ou 2 ou 3, seguida de Transplante de microbiota fecal, respeitadas as contraindicações (ver texto)
Esquemas para recorrências recomendados, mas não disponíveis no Brasil
5- Fidaxomicina, 200mg, VO, 2 vezes/dia, por 10 dias
6- Fidaxomicina, 200mg, VO, 2 vezes/dia, por 5 dias, seguida de 200mg, VO, em dias alternados, 10 doses
7- Fidaxomicina, esquemas 5 ou 6, associada ao bezlotoxumab, dose abaixo
8- Fidaxomicina, esquemas 5 ou 6, seguida de transplante de microbiota fecal
9- Vancomicina, nos esquemas 1, 2 ou 3, associadas ao bezlotoxumab, 10mg/kg, EV, dose única

o doador é submetido a uma bateria de exames incluindo sorologia para o HIV, HTLV 1 e 2, HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, sorologia para sífilis, exame parasitológico para excluir helmintos e protozoários, com destaque para a giardíase, amebíase, criptosporidiose e estrongiloidíase, entre outros, coprocultura para o Cd e para bactérias enteropatogênicas; investigação de alguns vírus; estes exames podem ser ampliados dependendo das informações obtidas com o doador e com os dados epidemiológicos locais. A experiência dos grupos que realizam este procedimento é a de que o número de complicações é muito baixo, desde que o *screening* de doadores seja bem executado.

Em relação aos receptores do TMF, os fatores de exclusão mais citados são: 1) pacientes em uso de esquemas pesados de imunossupressores, incluindo doses elevadas de corticoides, agentes biológicos produtores de depleção de linfócitos, agentes anti-TNF, quimioterapia antineoplásica, entre outros; 2) portadores de cirrose descompensada, AIDS em fase avançada, transplante recente de medula óssea, além de outras causas de grave imunodeficiência. Alguns autores incluem ainda a gravidez.

O material fecal é coletado do doador, filtrado para retirada de partículas sólidas e diluído em salina. A infusão deve ser feita preferentemente dentro de 6 horas. Recomenda-se um curso com vancomicina até a véspera do procedimento. O receptor deve realizar um preparo intestinal semelhante ao utilizado para realizar colonoscopia, com

o objetivo de diminuir a carga de Cd no cólon antes da instilação do material fecal.

A melhor via para se realizar o TMF ainda é discutida. Pode ser utilizado enema de retenção, administração por colonoscopia, por tubo nasogástrico ou por gastroscopia e uso de cápsulas. Discute-se qual seria a melhor via, devendo-se avaliar caso a caso qual o melhor procedimento.

Os resultados do TMF nas formas recorrentes, a partir da terceira recorrência, têm boas taxas de sucesso na maioria dos estudos, fato que explica a sua indicação nos *guidelines*. Espera-se em futuro próximo que dentre as mais de 1.200 espécies existentes na microbiota fecal possam ser identificadas as de real importância no restabelecimento do equilíbrio e preparar cápsulas que resolvam o problema sem a rotina trabalhosa de hoje.

No grupo pediátrico os trabalhos utilizando TMF são limitados, e embora referidos em algumas rotinas a sua indicação ainda não é consensual e precisa ser discutida caso a caso (Quadros 8 e 9).^(13,45)

Probióticos

Os probióticos são microrganismos em princípio não patogênicos, capazes de colonizar a mucosa colônica e aumentar a sua resistência contra a colonização de bactérias patogênicas. Os produtos disponíveis em geral incluem várias espécies de bactéria *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, que fazem parte da microbiota intestinal normal; o

Quadro 8

Tratamento da DCd em crianças, primeiro episódio, de acordo com as referências 13, 16, 24, 45, 55

Formas leves e moderadas
1- Metronidazol*, 30mg/kg/dia, VO, por 10 dias, fracionada de 6/6 horas, máximo de 500mg por dose ou 2- Vancomicina: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 125mg por dose
Formas graves
3- Vancomicina: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 125mg por dose
Formas graves fulminantes ou complicadas
4- Vancomicina**: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 500mg por dose, associada a 5- Metronidazol: 30mg/kg/dia, EV, por 10 dias, fracionada de 6/6 horas, máximo de 500mg por dose (associada à vancomicina)

* Vários autores consideram o metronidazol a primeira escolha em crianças para tratar as formas leves e moderadas; outros consideram no mesmo patamar a possibilidade de fazer a vancomicina VO

** Na impossibilidade da via oral, a vancomicina pode ser feita em enema, máximo de 500mg em 100mL de solução salina (volume de solução salina de acordo com a idade), de 8/8 horas

fungo *Saccaromyces boulardii* também é um agente probiótico bastante citado. Com o uso de antibióticos, a microbiota intestinal tem o seu equilíbrio afetado, podendo nesta ocasião ser infectada pelo Cd. Os probióticos, em tese, colonizam a mucosa intestinal, produzem ácidos bactericidas e peptídeos, competem pelos nutrientes e pela adesão nos colonócitos, dificultando a instalação do Cd. Os probióticos também produzem produtos bactericidas e podem inibir a fixação das toxinas A e B do Cd. Em teoria, estas seriam as bases principais do seu uso na DCd.^(15,56)

Na prática clínica o uso de probióticos na prevenção ou como coadjuvante no tratamento da DCd é um assunto em aberto, com muita discussão e insegurança na literatura.

Vários encontros científicos têm sido organizados para discutir o assunto, mas estão faltando trabalhos prospectivos bem conduzidos cientificamente, com metodologia mais homogênea para que se possam fazer comparações e tirar conclusões sobre o tema, como o publicado no Lancet em outubro de 2013⁽²⁾ em que o autor, estudando lactobacilos e bifidobactérias, com uma casuística de 1.470 pacientes idosos, metodologia adequada, não encontrou evidências da sua atuação na prevenção da DCd, comparada com o grupo de 1.471 enfermos que tomou placebo. As evidências duvidosas, associadas à publicação de casos de fungemia pelo *S. boulardii* em imunodeprimidos, fez com que a maioria dos *guidelines* e revisões mais recentes não os recomendem.^(2,7,16,24,36,37,48)

Quadro 9

Tratamento das formas recorrentes da DCd em crianças, de acordo com as referências 13, 16, 24, 42, 55

Primeira recorrência
Tratar como no episódio inicial, de acordo com o Quadro 8
Segunda e demais recorrências
1- Recomenda-se não usar o metronidazol
2- Vancomicina no esquema pulsado e com retirada progressiva (opção 1) Vancomicina 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, máximo de 125mg por dose, durante 7 dias, seguida por Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 3 vezes/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 1 vez/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, dias alternados, por 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, de 3/3 dias, durante 7 dias
3-Vancomicina no esquema pulsado e com retirada progressiva (opção 2) Vancomicina, 10mg/kg/dose, máximo de 125mg por dose, VO, de 6/6 horas, por 14 dias; em seguida Vancomicina na mesma dose e via, de 12/12 horas, durante 7 a 14 dias; em seguida vancomicina na mesma dose, 1 vez/dia, por 7 a 14 dias; em seguida vancomicina na mesma dose a cada 2 ou 3 dias, por 2 a 8 semanas
4- Vancomicina seguida da rifaximina ou da nitazoxanida Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, máximo de 125mg por dose, de 6/6 horas, durante 14 dias; em seguida rifaximina 400mg*, VO, de 8/8 horas, durante 14 dias, ou Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, máximo de 125mg por dose, de 6/6 horas, durante 14 dias; em seguida nitazoxanida, 100mg, VO, de 12/12 horas para crianças de 1 a 3 anos de idade; 200mg, de 12/12 horas para crianças de 4 a 11 anos; 500mg, de 12/12 horas para crianças maiores que 11 anos; todos os esquemas com a nitazoxanida são por VO e durante 10 dias

* A dose citada refere-se a crianças com mais de 12 anos. As doses pediátricas da rifaximina não são bem estabelecidas na DCd. Veja o texto relacionado à rifaximina

Colonização com Cd não toxinogênico

Os Cd que não têm os genes responsáveis pela produção das toxinas não determinam doença e são encontrados em estudos de portadores assintomáticos. As cepas não toxinogênicas parecem ter efeito protetor contra a infecção das cepas que produzem toxinas, pois competem pelos nutrientes, pelos receptores nas células da

mucosa intestinal e pelo espaço, em tese dificultando a infecção e as recaídas do Cd. Em 1987 houve a comunicação de dois casos de DCd que entraram em remissão após a ingestão oral de cepas não toxinogênicas. Este fato foi demonstrado em infecção de hamsters e porcos com cepas não toxinogênicas protegendo contra as subseqüentes infecções por cepas toxinogênicas.

Do ponto de vista prático não há mais nenhuma comprovação para se utilizar este tipo de tratamento ou prevenção, entretanto não deixa de ser uma linha de pesquisa interessante para dar respostas no futuro.

7.7.3. Medidas para eliminar as toxinas produzidas pelo Cd

Como a doença é causada por toxinas, a ideia do uso de resinas e polímeros para fazerem a ligação e impedir da sua ação parece bastante lógica. O polietilenoglicol tem sido usado antes do TMF para ajudar a reduzir a carga de bactérias e toxinas no cólon e facilitar a colonização pela microbiota que está sendo transplantada. O preparo é semelhante ao de uma colonoscopia. Não há nenhum efeito antibiótico e sua ação é puramente mecânica, funcionando como um laxativo osmótico. Embora haja uma referência de melhora apenas com o laxativo, o seu uso é considerado adjuvante no preparativo do TMF.

A colestiramina e o colestipol são resinas de troca iônica que em tese trocam íons com as toxinas do Cd, formando um complexo não absorvível, fato que diminuiria a sua quantidade livre para se fixar na mucosa, melhorando a doença ou evitando recorrências. Na prática, as evidências de que funcione como terapêutica adjuvante são fracas, embora alguns autores tenham tentado o seu uso, em bases individuais, em função de ser bem tolerada e relativamente de baixo custo. A maioria das rotinas não

utiliza estas resinas, visto que a colestiramina interfere com a ação da vancomicina, ligando-se a ela e diminuindo em cerca de 80% sua ação bactericida. Os poucos defensores do seu uso sugerem administrar a colestiramina 3 horas antes da vancomicina, para evitar a inativação. Discute-se se ela é capaz de interferir também com a ação do metronidazol. Em crianças a colestiramina não é recomendada e tem sido associada a desfecho desfavorável.

O colestipol praticamente não é mais citado para esta finalidade.

O tolevamer é um polímero não antibiótico capaz de ligar-se às toxinas do Cd, diminuindo a sua ação, entretanto não tem ação diretamente contra a bactéria. Trabalhos em hamster e *in vitro* são efetivos. Ao contrário da colestiramina, não interfere com a ação da vancomicina e do metronidazol, contudo aumenta a perda de potássio, havendo apresentações que já vêm com o potássio associado. Alguns autores defendem o seu uso associado aos antibióticos, entretanto a base científica que comprove a sua atuação em humanos é fraca e discutível. A maioria dos *guidelines* atuais, já referidos, não propõem o seu uso.

7.7.4. Fortalecer a resposta imunitária do hospedeiro

Vacinação, principalmente com as toxinas A e B do Cd, é uma ideia interessante e constitui uma linha de pesquisa atual na doença. Em geral os indivíduos que

apresentam as formas recorrentes do Cd têm títulos baixos de imunoglobulinas contra as toxinas do bacilo. Acredita-se que caso se pudesse estimular a produção destes anticorpos específicos a evolução da doença poderia ser melhorada, particularmente no controle das formas recorrentes ou mesmo na prevenção primária. Já se usaram toxoides do Cd em voluntários saudáveis com boa tolerância e resposta de produção de anticorpos. No futuro precisa se estabelecer se nos indivíduos idosos e com comorbidades as vacinas serão imunogênicas. A maioria das pesquisas tem sido realizada em animais. Não há uma vacina para uso clínico.

A falta de resposta humoral adequada às toxinas do Cd representa um importante fator na patogenia da DCd e grande risco de formas recorrentes. A ideia de se usar imunoglobulinas nos hospedeiros que não têm nível adequado de anticorpos poderia ajudar na recuperação clínica, pelo menos em tese. Existem referências de casos de DCd que se beneficiaram com o uso de gamaglobulina em formas recorrentes que não responderam adequadamente aos tratamentos iniciais. Os resultados mais favoráveis com a gamaglobulina são descritos em formas graves ou recorrentes de DCd, atuando como adjuvantes da terapêutica antibiótica. A maioria dos autores considera que faltam estudos prospectivos com metodologia adequada para se poder tirar conclusões e por enquanto a indicação da imunoglobulina é considerada incerta e não

é recomendada pelos *guidelines* da última década das sociedades mais tradicionais.

O uso de anticorpos monoclonais contra a toxina B do Cd, na dose de 10mg/kg por via EV, em um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, em 200 enfermos, juntamente com a vancomicina ou metronidazol, foi acompanhado de redução estatisticamente significativa das recorrências, de 25% para 7%. Estudos posteriores comprovaram o benefício do bezlotoxumab (aprovado pelo FDA), que hoje tem papel definido como terapêutica adjuvante aos antibióticos, na prevenção das formas recorrentes da DCd em vários *guidelines*. Infelizmente, é um medicamento de alto custo e ainda não disponível no Brasil. Ao contrário dos adultos, na população pediátrica não há dados disponíveis que permitam a sua indicação.

7.8. Prevenção

A infecção pelo Cd se faz na maioria das vezes no ambiente hospitalar, por via fecal-oral. Inúmeros surtos de infecção pelo Cd têm sido descritos. As medidas preventivas visam conter a infecção no paciente que já está infectado e evitar novas colonizações ou infecções a partir dele. As medidas citadas podem ser agrupadas em quatro conjuntos.^(25,40,41,57,58,59)

7.8.1. Medidas para os pacientes, profissionais de saúde e visitantes

Os doentes com DCd devem ficar em quartos individuais, usando banheiros

exclusivos e em precauções de contacto (precauções entéricas). Este isolamento deve iniciar-se assim que houver a suspeita diagnóstica e permanecer no mínimo enquanto durar a diarreia; alguns pesquisadores sugerem até 48 horas após e outros durante toda a permanência no hospital, visto que os esporos podem ser recuperados das fezes em média até 6 semanas após o tratamento efetivo, embora o maior risco de contágio seja na fase aguda. A higienização das mãos é medida crucial, enfatizada por todas as rotinas e deve ser feita antes e após o contato com o paciente. O Cd é resistente ao álcool habitualmente usado, sendo recomendada também a lavagem com água e sabão. O uso de luvas e de capote é obrigatório antes de entrar no quarto e ter contacto com o paciente e os utensílios neles existentes, incluindo os visitantes, devendo ser removidos antes de sair do mesmo. Ações educativas para que estas medidas sejam cumpridas são também importantes. O *screening* de portadores assintomáticos do Cd não é indicado, visto que o seu tratamento não é adequado e não produz resultados práticos. A pesquisa do Cd no ambiente hospitalar, excetuando-se os estudos epidemiológicos, também não modificam as medidas de desinfecção preconizadas para o bacilo, e não é sugerida pelos autores. O diagnóstico rápido dos casos de diarreia em geral e da diarreia associada ao uso de antibióticos é fundamental para que as medidas sejam mais precocemente tomadas de forma racional.

7.8.2. Medidas de limpeza e desinfecção ambiental

Dentro do possível, recomenda-se que todo o material usado no enfermo seja descartável. Os termômetros, se não forem descartáveis, devem ser de uso exclusivo do paciente, bem como estetoscópio e esfigmomanômetro deverão ser adequadamente desinfetados antes de ser utilizados em outros pacientes. O Cd é muito disseminado no ambiente hospitalar. As medidas de limpeza que eliminam os esporos das superfícies existentes são bem indicadas. Os esporos do Cd são resistentes aos produtos de limpeza hospitalar rotineiramente usados. Recomenda-se usar produtos que contenham cloro na proporção de 1.000 a 5.000 partes por milhão; os de 5.000 por milhão são mais efetivos, entretanto tendem a causar mais efeitos corrosivos, daí que deveriam ser indicados mais para a limpeza pesada do chão e dos banheiros.

7.8.3. Controle do uso de antimicrobianos

Idealmente o uso racional dos antibióticos inclui evitar o seu uso desnecessário, particularmente na duração e no número de medicamentos prescritos; este ponto é muito vulnerável na maioria dos hospitais, sobretudo quando não há programas de controle do uso de antibióticos e consultoria especializada disponível. O diagnóstico microbiológico é fundamental para a realização dos ajustes que vão otimizar o tratamento e

permitir reduzir o número e a duração ao melhor tempo indicado. Nos locais onde o Cd é um problema importante, e cada vez mais numerosos, os antibióticos mais envolvidos na DCd, como a clindamicina, as cefalosporinas, carbapenemas, penicilinas de largo espectro e as fluoroquinolonas, devem ter o seu uso controlado, procurando-se usar, quando for possível, antibióticos menos implicados na DCd, como os aminoglicosídeos e o trimetoprim + sulfametoxazol e algumas penicilinas. O uso mais racional dos inibidores de bomba de prótons também é citado em algumas rotinas já referidas.

7.8.4. Quimioprofilaxia. Probióticos

Os probióticos, citados por alguns autores como preventivos da DCd, na maioria dos *guidelines* não são indicados na profilaxia primária, secundária ou na

terapêutica da DCd por falta de evidências convincentes para a sua utilização.

A quimioprofilaxia para a DCd de forma alguma pode ser medida rotineira, estando indicada somente em situações muito específicas, idealmente avaliadas por parecer especializado do infectologista. A indicação mais citada é a de pacientes que têm história de DCd recorrente e não respondem bem aos tratamentos referidos nesta revisão. Estes enfermos, quando têm de usar antibióticos com indicação indiscutível, podem utilizar profilaticamente a vancomicina, 125mg, VO, a cada 12 ou 24 horas, enquanto durar o curso terapêutico, até 5 a 7 dias após o término da antibioticoterapia de risco. Existem esquemas referidos usando a fidaxomicina, 200mg, VO, por dia enquanto durar a exposição até 5 a 7 dias após o término (não disponível entre nós).

REFERÊNCIAS

1. Lessa FC, Gould CV, & Mc Donald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection Epidemiology. Clin Infect Dis (2012), 55(S2):S65-S70.
2. Gerding DN & Johnson S. Infecção por *Clostridium Difficile*, incluindo a colite pseudomembranosa, Volume 1, Cap 129, página 964. In Medicina Interna Harisson, vigésima edição, AMGH editora, Porto Alegre, 2020.
3. Gerding DN, Young VB & Donskey CJ. *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile* infection), in Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennet JF, Dolin R & Blaser MJ, capítulo 243, pg 2933, Ninth edition, 2020.
4. Cooperstock MS. *Clostridium difficile* infection in children: microbiology, pathogenesis and epidemiology, section editor Edwards, MS, In UPTODATE, www.uptodate.com, 2013.
5. Lawson PA, Citron PM, Tyrell KL & Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* how *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole, 1935, Prévot 1938, Anaerobe 40 (2016):95-99.
6. Khanna S & Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Cli Proc (2012), 87(11):1106-1117.

7. Khanna S. My treatment Approach to *Clostridioides difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*, august 2021: 96 (8):2192-2204.
8. Prehn J van, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 updates on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection* In Press Corrected Proof Published online: October 13, 2021.
9. Abad CLR & Safdar N. A review of *Clostridioides difficile* infection and antibiotic associated diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am* 50 (2021): 323.
10. Mc Donald LC & Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection: Prevention and Control 2021, UPTODATE acessado em 29/09/2021.
11. Simor AE. Diagnosis management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *JAGS* (2010), 58:1556-1564.
12. NICE. *Clostridioides difficile* Infection: antimicrobial prescribing. NICE Guideline publicado em 23 July 2021, www.nice.org.uk/guidance/ng199
13. Red Book *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile*) 271-276, Report of the Committee on Infectious Diseases 2021-2024, American Academy of Pediatrics.
14. Tougas SR, et al. Prevalence of detection of *Clostridioides difficile* among asymptomatic children. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2021: 175(10). doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2328, aug 2021.
15. Davidovics ZH, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A joint position Paper from The North American Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2019: 68(1): 130-141.
16. McCollun DL & Rodriguez M. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Cli Gastroenterol Hepatol* (2012), 10: 581-592.
17. Crews DJ. *Clostridioides difficile* infection in children. Clinical features and diagnosis. UPTODATE, 2021, acessado em 18-12-2021.
18. Poylin V, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of *Clostridioides difficile* Infection. *Dis Colon Rectum*, 2021: 64:650-668.
19. Tschudin-Sutter S, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clinical Microbiology and Infection*, 24 (2018), 1051-154.
20. Vecchio AL & Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: un update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* (2012) 28:1-9.
21. Safdar N. *Clostridium difficile*: the emerging epidemic. *Mayo Clin Proc*, (2012): 87(11):1037-1039.
22. Ananthakrishnan AN, Issa M & Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* (2009), 38:711-728.
23. Peniche AG, Savidge TO & Dann SM. Recent insights into *Clostridium difficile* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* (2013), 26:447-453.
24. Barcan L, et al. Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por *Clostridioides difficile*. *Medicina (Buenos Aires)*, 2020: 80:1-32.
25. Zilberberg MD & Shorr AF. *Preventing Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Crit Care Clin* (2013), 29:11-18.
26. Kordus SL, Thomas AK & Lacy DO. *Clostridioides difficile* toxins and antitoxin therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, doi.org/10.1038/s41579-021-00600-2.
27. Bartlett JG. Antibiotic Associated Diarrhea. *N Engl J Med* (2002): 346(5): 334-339.
28. Thielman NM & Wilson KH. Antibiotic associated colitis. Cap 96, pg 1375-1387, In *Principles and practice of infectious diseases*, Mandell GL, Bennett JE & Dolin R, seventh edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009.

29. Lamont T, Bakken J & Kelly CP. *Clostridioides difficile* infection in adults: Epidemiology, Microbiology and Pathophysiology. In UPTODATE, 2021 acessado em 13/12/2021.
30. Mc Donald LC et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 UPDATE BY THE Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clin Infect Dis*, 2018; 66(7):e1-e48.
31. Sartelli M, et al. 2019 update of the WSES guidelines for Management of *Clostridioides difficile* infection of surgical patients *World Journal of Emergency Surgery* (2019); 14(8):1-29.
32. Khanna S & Gerding DN. Current and future trends. In *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection management. *Anaerobe* 2019; 58:95-102.
33. Gateau C, Couturier J, Cola J & Barbut F. How to: Diagnose Infection caused by *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018):463-468.
34. Somely AM, Khan MA & Morshed M. The laboratory diagnosis of current laboratory practice. *J Infect Dis Ctries*, 2021; 15(10):1364-1375.
35. Spanish Society of Chemotherapy. Recomendationes for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: an official clinical practice guideline of the Spanisa Society of Chemotherapy (SEC) Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of A nesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Chimioter*, 2020: 33 (2):151-175.
36. Kelly CR, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1124-1147.
37. Bouza E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection; an official clinical practice guideline of the Spanish Society Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and working group of postoperative infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR) *Rev Esp Quimioter* 2020: 33(2):151-172.
38. Loo VG, et al. Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada Treatment practice Guidelines of *Clostridium difficile* Infection. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 2018, Vol. 3, No. 2, pp. 71-92.
39. Martins CS. Alterações induzidas pela toxina A do *Clostridioides difficile* na via WNT/betacatenina in vivo e papel do RAC-1 na sua iniciação em células epiteliais intestinais. Tese de doutorado apresentada no Curso de Pós-graduação em Ciências morfofuncionais, Universidade do Ceará, 2018.
40. Kelly CP, Lamont T & Bakken JS. *Clostridium difficile* infection in adults: treatment and Prevention. 2021 In UPTODATE, acessado em 13/12/2021.
41. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthkrishnan AN, Curry SR, Giligan PH, Mc Farland LV, Mellow M & Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The Am J Gastroenterol* (2013) 108: 478-498.
42. Lamont JT, Kelly CP & Bakken SJ. *Clostridioides difficile* infrection in adults. Clinical manifestations and diagnosis, In UPTODATE 2021, acessado em 18/12/2021.
43. Keller JM & Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in elderly. *Clin Geriatr Med* (2014), 30:79-93.
44. Tavares W. "Fármacos antiprotozoarias", cap 26, p. 501, e "Glicopeptideos e Lipopeptideos", Cap 16, p. 352, In *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, quarta edição, Tavares W, Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2020
45. Crews J. *Clostridioides difficile* Infection in Children: treatment and Outcome. UPTODATE, 2021, acessado em 13/12/2021.
46. Bass SN, Lam SW, Bauer SR & Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial epizode of severe *Clostridium difficile* infection. *J PharmPract* (2013), epub ahead of print, Dec 27.
47. Scott LJ. Fidaxomicin: a review of its use in Patients with *Clostridium difficile* infection. *Drugs* (2013) 73:1733-1747.

48. Weiss K, Allgren RL & Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis, (2012): 55(S2):S110-S115.
49. Burnham CAB & Carol KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin Microbiol Rev (2013): 26(3):604-630.
50. Johnson S, Lavergne V, Skinnet AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP & Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and: 2021 Society of Health Care Epidemiology of America (SHEA): 2021. Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adult. Clinical Infectious diseases, published online in 14/06/2021.
51. Zuckerbraun B. Surgical management of *Clostridioides difficile* colitis in adults. 2021, UPTODATE, acessado em 20/09/2021.
52. Rivkin A & Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. Clinical Therapeutics, (2011): 33(7):812-827.
53. Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Spellman P, Dijkgraaf MGW & Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. New Eng J Med (2013), jan, doi 101056/NEJMoa1205037
54. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohike & F, Surawicz C. Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol (2012), 107:1079-1087.
55. Committee on infectious diseases. *Clostridium difficile* infection in infants and children. Policy Statement. Pediatrics (2013), Vol 131(1):196-200.
56. Davidson LE & Hibberd PL. *Clostridium difficile* and probiotics in UPTODATE, Section editor Calderwood, SB, www.uptodate.com, 2014.
57. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Giligan PH, Mc Farland LV, Mellow M & Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. The Am J Gastroenterol (2013) 108: 478-498.
58. Moudgal V & Sobel JD. *Clostridium difficile* colitis. Hospital Practice (2012), 40(1): 1-8.
59. Doll M, et al. Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: A position paper of the International Society of Infectious Diseases. International Journal of Infectious Diseases, 102 (2021):188-195.

Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento

Diagnosis and therapeutic strategy in treatment-resistant depression

Walter dos Santos Gonçalves¹

Roseane Dorte Halkjaer Lassen¹

Jose Carlos Appolinario¹

Antonio Egidio Nardi¹

¹ Ambulatório de Depressão Resistente ao Tratamento (DeReTrat) – Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ)

Correspondência

Walter dos Santos Gonçalves

Av. Venceslau Brás, 71 – Campus da Praia Vermelha

Rio de Janeiro – RJ – Brasil CEP: 22290-160

Telefone: 55 21 3938-5590

E-mail: wsg1989@gmail.com

RESUMO

Depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição clínica de alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Apesar de muito prevalente, diversos pacientes são erroneamente diagnosticados como resistentes. O tratamento inadequado do quadro depressivo, a baixa adesão medicamentosa, o diagnóstico incorreto de depressão e a presença de comorbidades são alguns dos fatores que contribuem para uma baixa resposta clínica aos antidepressivos. Existe atualmente um amplo arsenal terapêutico para o tratamento da DRT. Estratégias como otimização, troca, combinação e/ou potencialização dos antidepressivos são a base do tratamento farmacológico na depressão resistente. Terapêuticas neuromodulatórias, como a eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana, e a psicoterapia adjuvante são ferramentas também importantes no manejo desses pacientes. Portanto, a identificação correta da DRT e o conhecimento do seu tratamento baseado em evidências permitirão que os profissionais de saúde possam tratar de forma adequada este grupo de pacientes.

Palavras-chave: depressão resistente; depressão refratária; transtorno depressivo maior; DRT

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) is a high prevalence clinical condition with great impact on patients' quality of life. Despite the high prevalence, many patients are wrongly diagnosed as resistant. Inadequate treatment, low medication adherence, incorrect depression diagnosis, and presence of comorbidities are some of the factors that contribute to the low antidepressant clinical response. Currently, there is a wide therapeutic arsenal for TRD treatment. Strategies such as optimization, switch, combination and/or augmentation of the antidepressants in use are part of the pharmacological treatment in TRD. Neuromodulation therapies, such as electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation, and adjuvant psychotherapy are also important tools in the management of these patients. Therefore, the correct identification of TRD and the knowledge of its evidence-based treatment will allow health professionals to adequately treat this group of patients.

Keywords: resistant depression; refractory depression; major depressive disorder; TRD

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é um transtorno mental grave e de caráter recorrente. Um estudo populacional realizado em São Paulo evidenciou que 10,4% da população brasileira apresentam um quadro depressivo ao longo de 12 meses.⁽¹⁾ Esta alta prevalência está alinhada com a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de que a depressão será a enfermidade mais prevalente no mundo em 2030.

A depressão atualmente é uma das principais causas de incapacitação no mundo.⁽²⁾ Isto ocorre tanto por suas características clínicas (Tabela 1), quanto pelo fato de uma parcela dos pacientes não melhorar do quadro depressivo apesar das alternativas terapêuticas existentes. Esta condição clínica de não resposta adequada ao tratamento é comumente chamada na literatura de depressão resistente ao tratamento (DRT). Os dados de prevalência dos pacientes que não respondem ao tratamento são variados no mundo. Um estudo realizado no Canadá em 2014 observou que 21% dos pacientes com depressão na atenção primária apresentavam resistência ao tratamento,⁽³⁾ enquanto em um estudo polonês a prevalência foi de 25%.⁽⁴⁾ Recentemente, um estudo realizado na América Latina observou uma prevalência de 29% de DRT na região, tendo o Brasil apresentado taxas mais elevadas (40%).⁽⁵⁾

Apesar do aumento de pesquisas conduzidas em pacientes com DRT nos últimos

anos, a literatura ainda carece de uma definição exata de DRT. Atualmente, o conceito mais utilizado pelos autores é o de ausência de resposta terapêutica satisfatória ao uso de dois antidepressivos, em dose efetiva, e por no mínimo quatro semanas.⁽⁶⁾ No entanto, esta definição não contempla todas as nuances que o fenômeno de resistência representa. Diversos outros conceitos podem ser encontrados na literatura, no entanto nenhuma avaliação sistemática de confiabilidade, validade e utilidade preditiva prospectiva dos critérios utilizados foi realizada até o momento.^(7,8)

Embora esta definição categorial tenha utilidade prática, devido à complexidade do fenômeno da resistência um modelo diagnóstico dimensional parece ser o mais adequado para a avaliação nos pacientes com depressão. Com isto, diversos algoritmos têm sido propostos ao longo dos anos, sendo o modelo de Thase e Rush (1997) um dos primeiros criados com este objetivo. Neste

Tabela 1

Critérios diagnósticos de Transtorno Depressivo Maior pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM-5)

Humor deprimido	Perda de interesse ou prazer
Diminuição ou aumento de apetite	Insônia ou hipersonia
Agitação ou retardo psicomotor	Fadiga ou perda de energia
Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada	Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão (alteração cognitiva)
Pensamentos de morte, ideação suicida sem ou com plano específico, tentativa de suicídio	

Cinco (ou mais) desses sintomas, sendo pelo menos um deles: humor deprimido ou perda de interesse ou prazer. Duração de pelo menos duas semanas, e relato de mudança em relação ao funcionamento anterior.

modelo, a resistência é definida conforme forem ocorrendo falhas progressivas a uma sequência de estratégias farmacológicas antidepressivas (Tabela 2). Já o estadiamento de Maudsley, de 2009, incorpora evidências mais recentes que também influenciam na resistência, como duração

do quadro depressivo, gravidade do transtorno, e se foram realizadas estratégias de potencialização ou não ao tratamento. Nele, o estágio de DRT é estimado mediante a soma de cada item, sendo pontuações mais elevadas associadas a maior resistência (ver Tabela 2).⁽⁸⁾

Tabela 2

Modelos de Estadiamento para Depressão Resistente ao Tratamento

Modelo de Thase e Rush (1997)		
Estágio I	Não resposta ao uso adequado de pelo menos um antidepressivo	
Estágio II	Não resposta ao uso adequado de pelo menos dois antidepressivos de classes distintas	
Estágio III	Estágio II somado a não resposta ao uso adequado de um antidepressivo tricíclico	
Estágio IV	Estágio III somado a não resposta ao uso adequado de um inibidor da monoamina oxidase	
Estágio V	Estágio IV somado a não resposta a eletroconvulsoterapia	
Modelo de estadiamento de Maudsley (2009)		
Parâmetro/Dimensão	Especificação	Pontuação
Duração	Aguda (< 12 meses)	1
	Subaguda (13-24 meses)	2
	Crônica (> 24 meses)	3
Gravidade (linha de base)	Subsindrômico	1
	Leve	2
	Moderado	3
	Grave sem sintomas psicóticos	4
	Grave com sintomas psicóticos	5
Falha terapêutica Antidepressivos	Nível 1: 1-2 medicações	1
	Nível 2: 3-4 medicações	2
	Nível 3: 5-6 medicações	3
	Nível 4: 7-10 medicações	4
	Nível 5: > 10 medicações	5
Potencialização	Não utilizada	0
	Utilizada	1
Eletroconvulsoterapia	Não utilizada	0
	Utilizada	1
Total		3-15

Devido a esta alta prevalência, profissionais de saúde da atenção primária terão contato frequente com pacientes com DRT. A identificação precoce e o correto diagnóstico permitirão que estes pacientes sejam referenciados para profissionais especializados a fim de prover o tratamento mais adequado para estes casos.

FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA FARMACOLÓGICA

Apesar da sua elevada prevalência, antes de realizar o diagnóstico de resistência ao tratamento deve-se sempre avaliar se estamos diante de um quadro de pseudoresistência. A ausência de resposta medicamentosa muitas vezes pode estar associada à baixa adesão à terapêutica farmacológica, ao diagnóstico incorreto, ao tratamento inadequado da depressão e à presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas (Tabela 3). Uma revisão sobre fatores clínicos associados à DRT mostrou que 52% desses pacientes possuíam hipotireoidismo subclínico, enquanto outras patologias, como

Cushing, doença coronariana, HIV, câncer e diabetes, também aparentam estar associadas à DRT. Apesar do tratamento dessas afecções melhorar o quadro depressivo, o uso de determinadas medicações como glicocorticoides, anti-hipertensivos e antineoplásicos também pode dificultar ou piorar o tratamento da depressão.⁽⁹⁾

Outro fator associado à resistência ao tratamento é a presença de comorbidades psiquiátricas. Há uma alta prevalência de transtornos psiquiátricos comórbidos em pacientes com DRT, sendo mais comuns os transtornos de ansiedade (transtorno do pânico, fobia social), o uso de substâncias e os transtornos de personalidade do Cluster B (composto pelos transtornos de personalidade antissocial, *borderline*, histriônico e o narcisista) e Cluster C (composto pelos transtornos de personalidade dependente, evitativo, obsessivo-compulsivo).^(3,10) Salienta-se também que há indícios de que vários quadros de resistência ao tratamento na verdade tratam-se de um transtorno bipolar.⁽¹¹⁾

Tabela 3

Causas de pseudoresistência ao tratamento

Tratamento incorreto	Fatores psicossociais
Ganho secundário com a doença	Depressão induzida por medicamentos ou drogas lícitas (ex: álcool) e ilícitas (ex: cocaína)
Diagnóstico errôneo de depressão em pacientes com outra doença psiquiátrica (p.ex.: transtornos de personalidade)	Comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas não identificadas que possam influenciar resposta medicamentosa (ex.: hipotireoidismo, distímia, demência)
Não adesão ao tratamento	

Além desses fatores aqui citados, diversas características clínicas do diagnóstico de depressão têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento de DRT. A presença de sintomas melancólicos, o início precoce do transtorno, a recorrência de episódios e a maior gravidade estão associadas à resistência farmacológica. Outros fatores independentes como a necessidade de hospitalização prévia, a ausência de resposta terapêutica ao primeiro ensaio clínico com antidepressivo e o risco de suicídio também estão associados ao surgimento de DRT.⁽¹²⁾

TRATAMENTO

Tratamento farmacológico

A base do tratamento dos pacientes com depressão é a utilização dos medicamentos antidepressivos. Existem atualmente diversas classes de antidepressivos, sendo estes divididos principalmente pelo seu mecanismo de ação principal. Os mais utilizados são os denominados inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), composto por medicamentos como fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina. Outra classe bastante utilizada atualmente é a dos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), tendo como representantes a venlafaxina, a desvenlafaxina e a duloxetina. Outras classes de medicamentos também são utilizadas no tratamento da depressão. Apesar da ampla variedade de medicamentos,

todos possuem eficácia comprovada no tratamento de depressão, com pouca diferenciação entre eles.⁽¹³⁾

Nos casos de falha terapêutica ao uso do antidepressivo, caracterizando-se, portanto, um quadro de DRT, os principais protocolos de tratamento sugerem quatro estratégias de ação: (1) a otimização da dose; (2) a troca de antidepressivo; (3) a combinação e/ou (4) a potencialização (Figura 1). A otimização de dose consiste em utilizar doses mais elevadas do antidepressivo vigente, com o intuito de obter maior resposta terapêutica. A troca de um antidepressivo por outro, apesar de frequentemente utilizada, possui resultados conflitantes na literatura, carecendo de maiores validações. No entanto, alguns guias internacionais, como o Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), ainda sugerem esta estratégia.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ A estratégia de combinação de antidepressivos, apesar de também apresentar resultados conflitantes na literatura, é muito utilizada na prática clínica. Os resultados mais promissores estão associados à combinação de fármacos com mecanismos distintos, principalmente em associação de ISRS e IRSN com mirtazapina.^(18,19) Em contrapartida à estratégia de combinação, a potencialização (associação de antidepressivos com outros psicofármacos) possui dados mais consistentes na literatura. Os medicamentos com maior nível de evidência utilizados são o lítio (nível terapêutico sérico), quetiapina

(150mg-300mg), aripiprazol (2mg-15mg), risperidona (1mg-3mg), brexpiprazol (1mg-3mg), olanzapina (2,5mg-10mg). Apesar de estudos antigos mostrarem resultados expressivos de potencialização com hormônio tireoidiano, este é pouco utilizado na prática clínica.^(17,20-22)

Uma opção importante de tratamento em casos mais graves e não responsivos às estratégias abordadas anteriormente é o uso de inibidor da monoamina oxidase (IMAO).⁽²³⁾ Apesar do risco de efeitos adversos graves, principalmente cardiovasculares, o seu uso em pacientes com DRT pode trazer melhoras expressivas do quadro depressivo. A associação cautelosa de IMAO com antidepressivos tricíclicos (exceto clomipramina)

já mostrou ser uma alternativa para quadros de DRT mais graves.⁽²⁴⁾

O medicamento mais recente aprovado no Brasil para o tratamento de DRT foi a escetamina intranasal.⁽²⁵⁾ Esta molécula é um S-enantiômero da cetamina e tem como principal mecanismo de ação o antagonismo de receptor N-metil D-aspartato. A principal vantagem da sua utilização reside na melhora rápida dos sintomas depressivos quando comparada aos antidepressivos orais, especialmente em casos de ideação suicida. A utilização da escetamina deve ser sempre acompanhada do uso de antidepressivo oral e vem se mostrando uma ferramenta útil no tratamento de quadros mais graves de depressão.⁽²⁶⁻²⁸⁾

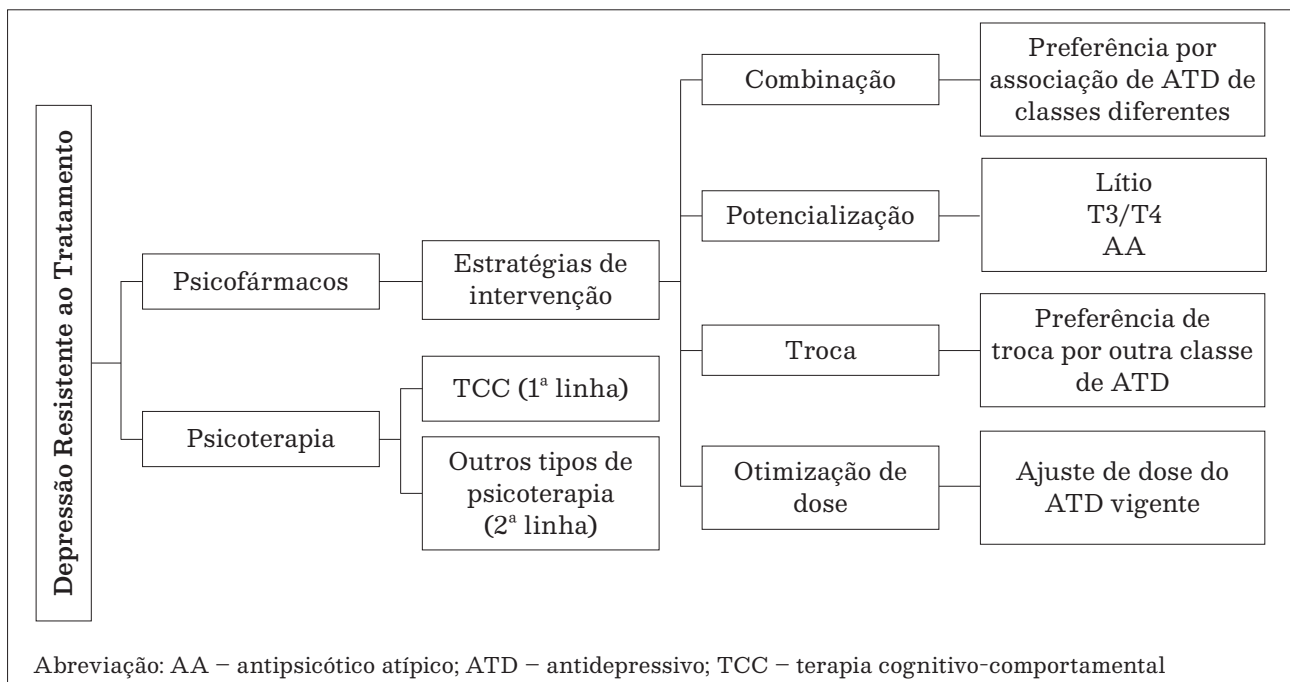


Figura 1

Tratamento de Depressão Resistente ao Tratamento

Neuroestimulação

O tratamento mais eficaz para depressão atualmente é a eletroconvulsoterapia (ECT). As taxas de resposta e remissão para transtorno depressivo maior (TDM) podem chegar a 70%-80% e 40%-50%, respectivamente, enquanto em casos de DRT as taxas de resposta são de cerca de 50%.⁽²⁹⁾ Apesar da possibilidade de efeitos colaterais, principalmente cognitivos, o ECT é o procedimento de primeira linha no tratamento de quadros de DRT com ideação suicida e sintomas psicóticos.

Outro procedimento que vem sendo muito utilizado é a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).⁽²⁹⁾ Atualmente esta estratégia neuromodulatória tem sido utilizada como tratamento adjuvante de primeira linha em pacientes com DRT devido ao baixo perfil de efeitos colaterais quando comparados, por exemplo, aos da ECT. No entanto, cabe ressaltar que a sua eficácia é inferior a eletroconvulsoterapia. Apesar do avanço nos estudos de estimulação magnética, ainda não há uma padronização dos protocolos que devem ser utilizados em pacientes com DRT.⁽²⁹⁾

Estratégias como estimulação de nervo vago (já aprovada pelo Food and Drug Administration – FDA) e estimulação cerebral profunda (ainda em fase experimental) têm sido cada vez mais estudadas em DRT. Apesar dos resultados promissores, se considerarmos que os pacientes elegíveis falharam a todas as outras formas de tratamento, a sua utilização de forma sistemática

deve ser evitada em razão da escassez de estudos mais consistentes.

Outras estratégias

Uma das principais ferramentas do arsenal terapêutico no tratamento de DRT é a psicoterapia. Apesar da modalidade de psicoterapia com maior base de evidência na literatura para esta condição ser a terapia cognitivo-comportamental (TCC), outras formas de abordagem como a terapia interpessoal, a terapia cognitiva baseada em *mindfulness* (MBCT) e a terapia comportamental dialética também se apresentam como boas alternativas.⁽³⁰⁻³²⁾ Apesar desta aparente superioridade, sempre se orienta que o paciente mantenha a psicoterapia que já está realizando caso esteja bem adaptado a ela. Neste caso a psicoterapia sempre é adjuvante ao tratamento farmacológico.

A TCC é uma modalidade de psicoterapia fundamentada na existência de padrões automáticos de pensamento (crenças), gerando sentimentos e ações secundariamente. Na depressão, os terapeutas têm por objetivo identificar distorções cognitivas (p.ex.: pessimismo) e reestruturá-los. Os principais estudos de TCC para DRT são como estratégia potencializadores, apresentando resultados interessantes de eficácia e, principalmente, de prevenção de recaída e aumento de adesão e velocidade de resposta ao tratamento farmacológico.^(31,33,34)

Muitos estudos recentemente têm utilizado a terapia cognitiva baseada em

mindfulness no tratamento de DRT. Tal modalidade psicoterapêutica combina técnicas de TCC com técnicas de meditação (atenção plena), que além de reduzir sintomas depressivos tem demonstrado redução de recaídas e sintomas ruminativos, além de melhorar qualidade de vida e autocompaixão.⁽³⁵⁻³⁷⁾

A terapia interpessoal, quando comparada à TCC e à MBCT, possui menor evidência de melhora sintomatológica em DRT. Em uma metanálise de 2016, esta técnica psicoterápica mostrou-se efetiva na melhora dos sintomas depressivos, porém o número de estudos em DRT foi inferior ao das outras duas estratégias.⁽³⁸⁾ O objetivo da terapia interpessoal é intervir em dificuldades interpessoais que possam estar funcionando como desencadeadores (ou mantenedores) dos sintomas depressivos.

Outra estratégia interessante no tratamento adjuvante da depressão é a prática regular de exercício físico. O seu benefício como potencializador ao antidepressivo pode ser observado em uma revisão sistemática de 2014.⁽³⁹⁾ No entanto, cabe ressaltar que o seu uso isolado para o tratamento de depressão não é recomendado, e ainda há uma carência na literatura sobre a duração, frequência, intensidade e tipo de exercício físico que seriam os mais adequados em pacientes com DRT.

Perspectivas futuras

Os resultados animadores provenientes dos estudos com cetamina venosa e

escetamina intranasal no tratamento de DRT reforçaram a investigação de outros moduladores glutamatérgicos como estratégia terapêutica nesses pacientes.⁽⁴⁰⁾ Atualmente, três compostos antagonistas NMDA têm sido estudados para quadros depressivos, dois em fase II de estudo (MIJ821 e óxido nitroso) e um em fase III (AXS-05). Além de apresentar melhora sintomatológica, estas substâncias mostraram resultados de melhora rápida dos sintomas depressivos.⁽⁴⁰⁾

Duas outras substâncias que têm ganhado destaque recentemente são a psilocibina e a ayahuasca. Apesar dos resultados inicialmente positivos, ainda não há dados conclusivos sobre a sua aplicabilidade em DRT em razão da ausência de estudos robustos tanto de eficácia, quanto de segurança do seu uso. A toludesvenlafaxina (ou ansifaxina), um inibidor triplo de recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, também apresentou resultados interessantes no tratamento de depressão em estudos de fase II e III.^(40,41)

No campo da neuromodulação, a estimulação cerebral profunda ainda pode se tornar uma alternativa viável futuramente. Apesar de resultados ainda inconsistentes, tem-se estudado cada vez mais novas áreas cerebrais como potenciais alvos terapêuticos.^(42,43) Outro procedimento que vem sendo cada vez mais estudado é a magnetoconvulsoterapia. Esta técnica consiste em utilizar a estimulação magnética transcraniana para

indução de convulsões. Além de apresentar um perfil de efeitos colaterais melhor do que o ECT, já existem estudos com taxas de resposta promissoras em DRT.⁽⁴⁴⁾

CONCLUSÃO

A maior gravidade e a dificuldade no manejo de pacientes com depressão resistente

ao tratamento tornam esta condição um desafio na prática clínica psiquiátrica. É de extrema importância o diagnóstico correto e a identificação de possíveis causas de pseudorresistência a fim de se prover um tratamento adequado. Nos últimos anos diversas estratégias têm sido desenvolvidas, permitindo aos pacientes tratamento desta grave condição clínica.

REFERÊNCIAS

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. doi:10.1186/1741-7015-9-90
2. WHO. Depression, a global public health concern. *WHO Dep Ment Heal Subst Abus.* 2012;1-8. doi:10.1007/978-3-642-11688-9_20
3. Rizvi SJ, Grima E, Tan M, et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry.* 2014;59(7):349-357. doi:10.1177/070674371405900702
4. Gałeczki P, Samochowiec J, Mikułowska M, Szulc A. Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(3):1-16. doi:10.3390/jcm11030480
5. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q.* 2021;92(4):1797-1815. doi:10.1007/s1126-021-09930-x
6. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety.* 2021;38(4):456-467. doi:10.1002/da.23135
7. Berlim MT, Turecki G. Treatment-Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods. *Methods.* 2007;52(1):46-54. doi:10.1177/070674370705200108
8. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;137(1-3):35-45. doi:10.1016/j.jad.2011.02.020
9. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical Features of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatry Interpers Biol Process.* 2001.
10. Dr. Dana L. McMakin, PhD, Dr. Thomas M. Olino, PhD, Ms. Giovanna Porta, MS, Dr. Laura J. Dietz, PhD, Dr. Graham Emslie, MD, Dr. Gregory Clarke, PhD, Dr. Karen Dineen Wagner, MD, PhD, Dr. Joan R. Asarnow, PhD, Dr. Neal D. Ryan, MD, Dr. Boris Birmaher, MD, M. Anhedonia Predicts Poorer Recovery among Youth with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Treatment Resistant Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(4):404-411. doi: 10.1016/j.jaac.2012.01.011
11. Correa R, Akiskal H, Gilmer W, Nierenberg AA, Trivedi M, Zisook S. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):10-18. doi:10.1016/j.jad.2010.06.036
12. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1062-1070. doi:10.4088/JCP.v68n0713

13. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
14. Tundo A, Filippis R de, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015;5(3):330. doi:10.5498/wjp.v5.i3.330
15. Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):512-516. doi:10.1097/JCP.0b013e3182228619
16. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: Systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy: Review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(3):174-179. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01458.x
17. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. doi:10.1177/0706743716659417
18. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645
19. Si T, Wang P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):357-359. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.214152
20. Nelson JC, Papakostas GI, J. Craig Nelson MD, George I. Papakostas MD. Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166(September):980-991. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
21. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269-275. doi:10.1016/j.jad.2014.05.053
22. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-848. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830090090013
23. Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):714-731. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.04.003
24. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: Strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):433-449. doi:10.1002/phar.1576
25. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=SPRAVATO>. Accessed April 14, 2022.
26. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630. doi:10.1093/ijnp/pyz039
27. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-438. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19020172
28. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139-148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739

29. Milev R V., Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):561-575. doi:10.1177/0706743716660033
30. Parikh S V., Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):524-539. doi:10.1177/0706743716659418
31. Zakhour S, Nardi AE, Levitan M, Appolinario JC. Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: A systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020;42(1):92-101. doi:10.1590/2237-6089-2019-0033
32. Lynch TR, Hempel RJ, Whalley B, et al. Refractory depression - Mechanisms and efficacy of radically open dialectical behaviour therapy (Reframed): Findings of a randomised trial on benefits and harms. *Br J Psychiatry*. 2020;216(4):204-212. doi:10.1192/bjp.2019.53
33. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):417-422. doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
34. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry*. 2000;177:440-446.
35. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijzen JN, T. Donders AR, Becker ES, Spijker J. Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):914-924. doi:10.1002/da.22788
36. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):565-574. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
37. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0096110
38. Van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, Ruhe HG, Peeters F. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2019;49(3):366-379. doi:10.1017/S003329171800199X
39. Mura G, Moro MF, Patten SB, Carta MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: A systematic review. *CNS Spectr*. 2013;19(6):496-508. doi:10.1017/S1092852913000953
40. Sakurai H, Yonezawa K, Tani H, Mimura M, Bauer M, Uchida H. Novel Antidepressants in the Pipeline (Phase II and III): A Systematic Review of the US Clinical Trials Registry. *Pharmacopsychiatry*. 2022. doi:10.1055/a-1714-9097
41. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(4):655-663. doi:10.1017/S0033291718001356
42. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M aki, Nestor KA, Foote KD. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):475-484. doi:10.1007/s13311-014-0282-1
43. Widge AS, Deckersbach T, Eskandar EN, Dougherty DD. Deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric illnesses: What has gone wrong and what should we do next? *Biol Psychiatry*. 2016;79(4):e9-e10. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.005
44. Cretaz E, Brunoni AR, Lafer B. Magnetic seizure therapy for unipolar and bipolar depression: a systematic review. *Neural Plast*. 2015. doi:10.1155/2015/521398

Características do paciente alérgico

Atopic Constitution Stigmata of the Allergic Patient

Luiz Werber-Bandeira¹
 Aderbal Sabra²
 Thiago Luiz Bandeira³
 Isabela Mansur Bandeira³
 Juliana Vasconcelos³
 Jorge Oliveira³
 Carla Goulart³
 Alexandre Monteiro³
 Flavia Alves³
 Bruno de Brito Braga⁴
 Ana Maria Dias dos Santos⁴
 Paula Pessanha Mitre⁴

¹ Chefe de Serviço de Imunologia e Alergia Clínica e Experimental – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro; Diretor Científico IMUNODERM Clínica; Especialista, Mestre e Doutor – UFRJ; Pós-Doutor – Fiocruz-RJ; Professor Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Imunologia – Universidade Estácio de Sá

² Chefe de Unidade de Alergia Alimentar – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro; PhD; Academia Nacional de Medicina

³ Médico Serviço de Imunologia e Alergia Clínica e Experimental – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

⁴ Aluno de Pós-Graduação-Imunologia-Alergia – Serviço de Imunologia e Alergia Clínica e Experimental – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Correspondência

Luiz Werber-Bandeira
 Serviço de Imunologia e Alergia Clínica e Experimental
 Rua Santa Luzia 50 - Centro
 Rio de Janeiro - RJ CEP: 20020-021
 E-mail: werberbandeira@imunoderm.com.br

RESUMO

O termo "alergia" foi introduzido em 1906 por von Pirquet, que reconheceu que tanto na imunidade protetora quanto nas reações de hipersensibilidade, os antígenos induziam alterações na reatividade imune. A atopia é um estado constitucional que pode ser definido como uma disposição geneticamente determinada para desenvolver rinoconjuntivite alérgica, asma alérgica e dermatite atópica. É característico do paciente atópico ser alérgico a substâncias, proteínas-enzimas, que são inócuas para a maioria dos indivíduos. Ainda não foi alcançado um marcador definitivo que forneça dados para diagnosticar se um indivíduo é atópico. Para estabelecer um estado atópico, é necessário avaliar um conjunto de características físicas, pesquisar a história genética, história da doença atual, história patológica pregressa e solicitar testes *in vivo* e *in vitro*. Pesquise, por exemplo, as características físicas da atopia, os estigmas atópicos.

Palavras-chave: Alergia; Atopia; Fenótipo; Estigma

ABSTRACT

The term "allergy" was introduced in 1906 by von Pirquet, who recognized that in both protective immunity and hypersensitivity reactions, antigens induced changes in immune reactivity. Atopy is a constitutional state that can be defined as a genetically determined disposition to develop allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and atopic dermatitis. It is characteristic of the atopic patient to be allergic to substances, proteins-enzymes, which are innocuous to most individuals. A definitive marker has yet to be reached that provides data to diagnose whether an individual is atopic. To establish an atopic state, it is necessary to evaluate a set of physical characteristics, research the genetic history, history of current disease, past pathological history and request *in vivo* and *in vitro* tests. Search, for example, the physical characteristics of atopy, the atopic stigmas.

Keywords: Allergy; Atopy; Phenotype; Stigmata

INTRODUÇÃO

O termo "alergia" foi introduzido em 1906 por von Pirquet, que reconheceu que tanto na imunidade protetora quanto nas reações de hipersensibilidade os antígenos induziam mudanças na reatividade imunitária.

Nesse contexto, com o passar do tempo, o sentido da palavra foi alterado e agora o termo é frequentemente usado como sinônimo de doença alérgica mediada por imunoglobulina E (IgE).

Era intenção de von Pirquet que o termo se aplicasse à resposta biológica "não comprometida",

que pode levar tanto à imunidade (um efeito benéfico) quanto à doença alérgica (um efeito prejudicial).

ATOPIA E ALERGIA

Atopia é a tendência de produzir uma resposta imune exagerada de imunoglobulina E (IgE) a substâncias que, de outra forma, seriam inofensivas no ambiente.⁽¹⁾ As doenças alérgicas são manifestações clínicas dessas respostas atópicas inapropriadas.⁽¹⁾

A atopia pode ter um componente hereditário, embora o contato com o alérgeno deva ocorrer antes que a reação de hipersensibilidade possa se manifestar.⁽²⁾

Arthur F. Coca e Robert Cooke criaram, em 1923, o termo atopia, que define a predisposição genética para uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE. Utopia, do grego *ἀτοπία*, significa "o estado de estar fora do lugar".^(2,3-5)

A atopia é um estado constitucional que pode ser definido como uma disposição geneticamente determinada para desenvolver rinoconjuntivite alérgica, asma alérgica e dermatite atópica. É característico do paciente atópico apresentar alergia às substâncias, proteínas-enzimas, que são inócuas à maioria dos indivíduos.⁽²⁾

Nem todas as reações alérgicas ocorrem somente nos pacientes atópicos. As reações alérgicas aos medicamentos, hormônios, radiocontrastes, anestésicos locais, iodo, antibióticos, por exemplo, podem ocorrer

em pacientes com alergia a essas substâncias, porém sem serem, obrigatoriamente, atópicos. Um pai atópico-alérgico possui 30% de possibilidade de seus descendentes serem atópicos. Casando-se com uma mulher atópica, essa probabilidade se eleva para 50%. Porém os indivíduos alérgicos a medicamentos, por exemplo, não terão, obrigatoriamente, filhos hereditariamente alérgicos ao mesmo medicamento.⁽¹⁾

Ainda não se chegou a um marcador definitivo que forneça dados para diagnosticar se um indivíduo é atópico.

Para se estabelecer um estado atópico é necessário avaliar um conjunto de características físicas, pesquisar a história genética, história da doença atual, história patológica pregressa e solicitar exames *in vivo* e *in vitro*. Buscar, por exemplo, as características físicas da atopia, os estigmas atópicos.

ANAMNESE

Existem inúmeras características inespecíficas e específicas de atopia, que devem ser pesquisadas durante a anamnese.

Antecedentes familiares, antecedentes pessoais, início precoce do quadro, asma, dermatite atópica, rinoconjuntivite alérgica desencadeadas por aeroalérgenos comuns e alimentos. Curso cronicamente recorrente com variação sazonal desencadeado por fatores ambientais ou emocionais. Urticária, infecções cutâneas virais (verrugas vulgares, molusco contagioso) e bacterianas (piodermite, furunculose, hidradenite).

Infecção por levedura (candidíase ginecológica recorrente). Prurido ao transpirar, sensibilidade à luz, intolerância à lã, intolerância a roupas oclusivas, intolerância a solventes.⁽⁴⁾

Pitiríase alba, eczema das mãos, eczema disidrótico (pomfolix), eczema mamilar, queilite angular, intertrigo retroauricular, fissura infra-auricular, dobras cervicais anteriores, ranhuras nas unhas, alterações pigmentares despigmentação-hiperpigmentação.⁽⁴⁾

Saudação alérgica – ou seja, o ato de coçar o nariz de baixo para cima, com consequência a prega nasal transversa –, respiração oral, hiperplasia gengival, síndrome da boca enrugada, hipertrofia das amígdalas, faringite granular, deformidades faciais como face mais longa, eminências malares achatadas, narinas apertadas, lábio superior elevado, sobremordida, *pectus carinatum/excavatum*, ictiose vulgar, ceratose pilar, língua geográfica, dermatose plantar juvenil, ceratose punctata, líquen estriado, ceratocone.

ESTIGMAS DA CONSTITUIÇÃO ATÓPICA

Somente as características que não estão associadas à morbidade, ou seja, que não são manifestações nem consequências da doença, devem ser consideradas como verdadeiros estigmas constitucionais. Além disso, eles devem ser observáveis sem dispositivos técnicos.

- **Hiperlinearidade palmar e plantar.** É uma característica bem conhecida do eczema atópico.⁽⁵⁾
- **Dobra infraorbital de Dennie-Morgan.** Morgan⁽³⁻⁵⁾ foi o primeiro a relatar este sinal. Ele se referiu a Dennie, que havia considerado uma “ruga definida logo abaixo da margem da pálpebra inferior de ambos os olhos” como patognomônica de alergia, especialmente eczema, rinite e asma alérgica.
- **Dermografismo branco.** É um achado “clássico” em pacientes com eczema atópico. De acordo com Korting, foi descrito pela primeira vez por Marey em 1858. Enquanto o desafio leve-firme da pele normal com um instrumento rombudo leva a uma resposta tripla de Lewis parcial ou totalmente desenvolvida (linha vermelha, mais ou menos urticariforme com eritema reflexo na maioria da população),⁽⁴⁾ o dermografismo branco (linha branca) se desenvolve em alguns indivíduos.
- **Palidez facial difusa.** É atribuída a uma reatividade vascular anormal com tendência à vasoconstrição de pequenos vasos sanguíneos.
- **Escurecimento orbitário.** É considerado uma característica tanto do eczema atópico quanto da doença nasal alérgica.⁽⁴⁾ Também conhecido como olheiras alérgicas, este sinal é caracterizado por uma descoloração acastanhada a acinzentada ou azulada da região orbital, particularmente na sua metade inferior.

- **Sinal de Hertoghe.** É o afinamento ou ausência completa das sobrancelhas em seus terços laterais. Foi descrito pela primeira vez por Hertoghe no século XIX para o XX. Tem sido interpretada como secundária à fricção da pele, mas outros sugeriram que está relacionada a distúrbios do sistema nervoso autônomo.⁽³⁻⁵⁾
- **Linha do cabelo baixa na região frontal e temporal.** O “cabelo parecido com um chapéu.”⁽³⁻⁵⁾

SINTOMAS

Os sintomas de alergia podem afetar suas vias aéreas, seios nasais e passagens nasais, pele e sistema digestivo. As reações alérgicas podem variar de leves a graves. Em alguns casos graves, as alergias podem desencadear uma reação com risco de vida conhecida como anafilaxia.

A *rinite alérgica*, febre do feno nos países com rinite sazonal, pode causar espirros, prurido nasal, ocular ou mucosa oral, rinorreia e entupimento nasal, olhos lacrimejantes, hiperemia ocular. A *alergia alimentar* pode causar formigamento na boca, edema labial e de língua, no rosto ou na garganta, condições secundárias à alergia alimentar, denominada alergia oral. A *alergia a picada de inseto e a medicamentos* pode causar grande área de edema no local da picada, urticária em todo o corpo e prurido, tosse, sensação de peso no tórax, sibilos e dispneia.

Anafilaxia

Reação sistêmica, em múltiplos órgãos, desencadeada pela liberação de mediadores inflamatórios em consequência a uma reação imunitária, mediada pelo anticorpo IgE a um determinado antígeno em um indivíduo. A denominação de imunoglobulina E vem da capacidade dessa proteína desencadear eritema previamente sensibilizado.^(6,7)

- ▶ ‘ana’ significa contra
- ▶ ‘phylax’ = guarda ou proteção
- ▶ anafilaxia = “sem proteção”
- ▶ profilaxia = “para proteção”

Representa uma das mais dramáticas condições clínicas de emergência médica, potencialmente fatal, e seu manejo prático tem como objetivo orientar profissionais de saúde a prestar pronto atendimento adequado assim como orientar o paciente durante e após a crise.

DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

Reação aguda geralmente grave que acomete vários sistemas simultaneamente. Determinada pela atividade de mediadores farmacológicos liberados por mastócitos e basófilos. A intensidade da liberação dessas substâncias é determinante para a repercussão clínica.^(6,7)

Alguns tipos de alergias, incluindo alergias a alimentos e a picadas de insetos, podem desencadear anafilaxia. Os sinais

e sintomas de anafilaxia incluem: perda de consciência, náusea e vômitos, hipotensão, dispneia severa, quadro urticariforme, dor abdominal. Esses quadros anafiláticos podem ser diferenciados de uma reação vagal pela observação do pulso: anafilático: rápido; colinérgico: lento.

CAUSAS DA ALERGIA

Os gatilhos comuns de alergia incluem alérgenos transportados pelo ar, como pelos e caspas de animais, ácaros e mofo. O pólen, nas regiões tropicais como o Brasil, é muito pesado, precipitando rapidamente, portanto não é um dos fatores importantes alergizantes no nosso país. Somente nas regiões temperadas do Sul há pólen do capim-gordura. Alguns alimentos são importantes alérgenos, principalmente leite, ovos, soja, peixe, marisco, amendoim e nozes.

- Picadas de insetos, como de uma abelha, vespa marimbondo e formigas.
- Medicamentos, particularmente penicilina ou antibióticos à base de penicilina e analgésicos anti-inflamatórios.
- Produtos médicos e alimentos que contêm látex.

FATORES DE RISCO

Apresentar histórico familiar de asma ou alergias, como rinite alérgica, urticária ou eczema, criança portadora de asma ou outra condição alérgica.⁽⁴⁾

MARCADORES BIOLÓGICOS DA ALERGIA

A IgE sérica é biomarcador para a condição genética de atopia. Os níveis séricos de IgE se correlacionam positivamente com a gravidade da asma em adultos e crianças. A probabilidade de sibilos, do broncoespasmo e da função pulmonar reduzida está aumentada paralelamente com valores séricos de IgE. A IgE total sérica é usada para prever a resposta à terapia anti-IgE, mas não é útil para monitorar a resposta dessa terapia.⁽⁸⁻¹⁰⁾

TESTES CUTÂNEOS E LABORATORIAIS

A demonstração de reações dos testes epicutâneos, de tipo imediato positivas ou anticorpos IgE séricos específicos para um alérgeno ou de um nível sérico elevado de IgE total é frequentemente usada para diagnosticar atopia-alergia. Os testes epicutâneos, teste de puntura, são essenciais ao diagnóstico de alergia aos alérgenos inaláveis, alimentares e medicamentosos. As Academias Europeia e Americana, o Serviço de Imunologia e Alergia Clínica e Experimental-Santa Casa-Rio consideram os testes epicutâneos padrão ouro, rápidos, dignos de fé para o diagnóstico de atopia-alergia.

Sensibilização aos alérgenos

National Institutes of Health (NIH) recomenda a avaliação da hipersensibilização aos aeroalérgenos como um biomarcador

significante para identificação da atopia-alergia.⁽⁸⁾ Existe uma relação direta entre o grau de hipersensibilização ao alérgeno demonstrado pelos testes epicutâneos específicos e à IgE específica do soro e o diagnóstico de asma alérgica.^(9,10) Essa associação com títulos de IgE específicos aos alérgenos reflete um perfil de asma Tipo 2 (T2 *high*).

Nas crianças, os testes positivos de IgE específica, por punção e no sangue, são significantes para confirmar a asma alérgica de início precoce. É relevante relatar a importância do nível de IgE sérico como biomarcador do controle da doença quando há utilização de biológicos, porém não é um parâmetro determinante de eficácia da terapia, é utilizado apenas para orientar a posologia dessa terapia biológica na asma grave.⁽⁸⁾

Eosinófilos do sangue periférico

Os eosinófilos são células protagonistas no processo inflamatório tipo 2

mediado por IgE e participam sobremaneira na manutenção da inflamação a longo prazo na asma. O hemograma é indicado para análise dos eosinófilos periféricos, cujo índice dessas células é de valor para o diagnóstico da atopia-alergia. Os índices periféricos podem representar, indiretamente, o nível da inflamação do órgão que está sendo acometido, assim como indicar a eficácia da terapia sintomática e da imunoterapia (vacina) alérgeno-específica.^(11,12)

CONCLUSÃO

Concluimos, portanto, que a análise da anamnese, em que se observa a história da doença atual, a história patológica pregressa e a história familiar, do exame físico, em que são observadas as características físicas do paciente com os estigmas atópicos, assim como dos exames *in vitro* e *in vivo* (os testes epicutâneos) são primordiais na identificação do paciente com doenças atópicas-alérgicas.

REFERÊNCIAS

1. Kay AB. Allergy and allergic diseases First of Two Parts. N Engl J Med. 2001; Vol. 344, 30-37, No. 1.
2. Rosalind J Wright, Michelle Bosquet Enlow. Maternal stress and perinatal programming in the expression of atopy. Expert Rev Clin Immunol. 2008; Sep 1;4(5):535-538. doi: 10.1586/1744666X.4.5.535.
3. Jon M. Hanifin, Walter C. Lobitz Jr. Newer Concepts of Atopic Dermatitis. Arch Dermatol.1977;113(5):663-670. doi:10.1001/archderm.1977.01640050123023.
4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis.: Acta Derm Venereol [Suppl].1980, 92:44-47.
5. Høyer H, Agdal N, Munkvad M. Palmar hyperlinearity in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1982, 62:346-348.
6. Cardona et al. World Allergy Organization Journal.: 2020, 13:100472. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.

7. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.: *Allergy*. 2014; 69: 1026-1045.
 8. Szefer SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3 Suppl): S9–S23.
 9. Burrows B, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD. The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*.1995; 152(5 Pt 1):1497-1500.
 10. Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J*. 2012; 48(6):1593-1601.
 11. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma more similarities than differences. *Immunol Today*.1999; 20:528-33.
 12. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1043-52.
-

Angina de peito refratária: Transplantar ou não transplantar, eis a questão

Refractory angina pectoris: To transplant or not to transplant, that is the question

Tayane Vasconcellos Pereira

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO – RJ

Ana Luiza Ferreira Sales

Cardiologista

Doutorado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ
Coordenadora do programa de Transplante Cardíaco e Suporte Circulatório Mecânico do Hospital Pró-Cardíaco, RJ
Coordenadora do Bloco Cirúrgico do Hospital Pró-Cardíaco, RJ

Lígia Neres Matos

Enfermeira

Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, RJ
Membro do International Consortium of Circulatory Assist Clinicians (ICCAC)
Enfermeira do Programa de Transplante Cardíaco e Suporte Circulatório Mecânico do Hospital Pró-Cardíaco, RJ

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cirurgião Torácico e Cardiovascular

Fellowship pela The Cleveland Clinic Foundation, OH – EUA
Mestrado pela Universidade de Harvard, MA – EUA
Doutorado pela Universidade de São Paulo, SP
Professor Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO – RJ

Correspondência

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Rua Sorocaba, 464 – Sala 302 – Botafogo
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22271-110
E-mail: as@alexandresiciliano.com.br

RESUMO

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para muitos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) terminal que permanecem sintomáticos mesmo sob a terapia médica ideal. Apesar de a cardiomiopatia isquêmica estar entre as principais etiologias que geram a indicação de transplante cardíaco, pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva sem disfunção ventricular não são comumente referenciados para programas de transplante cardíaco. Alguns desses pacientes, entretanto, são considerados por diretrizes nacionais e internacionais como potenciais candidatos ao transplante cardíaco caso se apresentem com angina de peito refratária sem possibilidade de revascularização do miocárdio. A definição de refratariedade clínica e da exequibilidade técnica para revascularização do miocárdio além dos riscos envolvidos para as diferentes estratégias de cuidado não são comuns a todos os serviços que lidam com pacientes com doenças cardiovasculares graves e transplante cardíaco. Esse relato pretende discutir o caso de um paciente masculino de 42 anos, portador de doença arterial coronariana obstrutiva grave e com anatomia coronariana complexa, apresentando angina de peito refratária, referenciado para o programa de transplante cardíaco para realização de um transplante combinado coração-rim (paciente com insuficiência renal dialítica e outras graves comorbidades), cujo cuidado foi definido e executado de forma multidisciplinar. O paciente foi preparado para uma intervenção cardíaca de alto risco e teve ótima evolução após cirurgia de revascularização do miocárdio com a nova técnica de endarterectomia extensa, sob visão direta e reconstrução da artéria descendente anterior. Dispositivos para o suporte circulatório mecânico de retaguarda no período perioperatório e avaliação para transplante cardíaco no pré-operatório fizeram parte da estratégia de cuidado individualizada que, felizmente, não foram utilizadas. Nesse momento, o paciente se encontra em preparo para o transplante renal isolado. Os programas de cuidado estruturados, multidisciplinares e amadurecidos em processos de qualidade e segurança podem oferecer alternativas de cuidado alinhadas aos valores e preferências do paciente objetivando melhorar a qualidade de vida e a perspectiva de vida do indivíduo e garantir a utilização racional dos recursos coletivos.

Palavras-chave: Transplante de coração; Angina de peito; Endarterectomia; Ponte de Artéria Coronária; Coração Auxiliar.

ABSTRACT

Heart transplantation is the treatment of choice for many patients with end-stage heart failure (HF) who remain symptomatic even under optimal medical therapy. Although ischemic cardiomyopathy is among the main etiologies that generate the indication for heart transplantation, patients with obstructive coronary artery disease without ventricular dysfunction are not commonly referred to heart transplantation programs. Some of these patients, however, are considered by national and international guidelines as potential candidates for heart transplantation if they present with refractory angina pectoris without the possibility of myocardial revascularization. The definition of clinical refractoriness and technical feasibility for myocardial revascularization, in addition to the risks involved for the different care strategies, are not common to all services that deal with patients with severe cardiovascular diseases and heart transplantation. This report aims to discuss the case of a 42-year-old male patient with severe obstructive coronary artery disease and complex coronary anatomy, with refractory angina pectoris, referred to the heart transplant program for a combined heart-kidney transplant (patient with renal failure on dialysis and other severe comorbidities), whose care was defined and performed in a multidisciplinary manner. The patient was prepared for

a high-risk cardiac intervention and had an excellent evolution after coronary artery bypass grafting with the new technique of extensive endarterectomy, under direct vision and reconstruction of the anterior descending artery. Devices for back-up mechanical circulatory support in the perioperative period and preoperative assessment for heart transplantation were part of the individualized care strategy that, fortunately, were not used. At this time, the patient is in preparation for isolated kidney transplantation. Structured, multidisciplinary care programs matured in quality and safety processes can offer care alternatives aligned with the patient's values and preferences, aiming to improve the quality of life and the individual's perspective of life and guarantee the rational use of collective resources.

Keywords: Angina Pectoris; Coronary Artery Bypass; Endarterectomy; Heart Transplantation; Heart-Assist Devices

RELATO DE CASO

Identificação

Paciente A.H.A.S., masculino, 42 anos, preto, casado, aposentado, natural do Rio de Janeiro.

Queixa Principal

Dor no peito.

História da Doença atual

Paciente buscou assistência ambulatorial deste centro de transplante cardíaco encaminhado pelo cardiologista clínico, com relato de angina de baixa carga, com necessidade diária da utilização de nitrato sublingual. Relata ainda descontrole pressórico arterial, apesar de utilização regular de cinco medicamentos anti-hipertensivos em doses otimizadas.

História Patológica Progressiva

Hipertensão arterial de difícil controle, hipercolesterolemia familiar, insuficiência renal crônica associada a

hiperparatireoidismo secundário, em terapia de substituição renal desde 2012, após biópsia renal confirmar glomeruloesclerose focal e segmentar acentuada e polineuropatia sensitivo-motora axonal, de padrão desmielinizante, afetando extremidades de membros inferiores. Sedentarismo.

Infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnívelamento do segmento ST em 2020, momento em que realizou a cinecoronariografia que permitiu o diagnóstico da doença arterial coronariana obstrutiva e sua complexidade. Doença arterial coronariana obstrutiva multiarterial com ectasias e formações aneurismáticas em artérias coronárias direita e esquerda, com contraindicação do tratamento cirúrgico à época. Recebeu alta hospitalar com encaminhamento para cuidados ambulatoriais e avaliação de indicação e exequibilidade de transplante combinado cardíaco e renal, o que o motivou buscar o ambulatório de transplante deste centro.

História Psicossocial

Nega antecedentes de etilismo e tabagismo.

História Familiar

Mãe portadora de hipertensão arterial e *diabetes mellitus* tipo 2.

Exame físico

- Hidratado. Hipocorado (+/4+), anictérico, acianótico. Xantomas em mão direita.

Pele seca e descamativa. Fístula arteriovenosa em membro superior direito funcional.

- Peso: 101 kg. Altura: 180. IMC: 31.17kg/m² (Obesidade grau I).
- Sinais vitais: FC: 76bpm; PA: 150x90 mmHg (braço esquerdo, sentado) Tax: 36.6C; FR 17 irpm.
- Aparelho cardiovascular: Ritmo cardíaco regular. Presença de quarta bulha. Bulhas normofonéticas. Ausência de sopros.
- ECG: sinusal. Bloqueio de ramo direito.
- Aparelho respiratório: murmúrio vesicular universalmente audível.
- Abdome: depressível, atípico e indolor à palpação profunda.
- Membros inferiores: edema com presença de cacifo (+1/4+).

Evolução

Em razão da complexidade do caso e da necessidade da avaliação multidisciplinar, o caso foi discutido em *Heart Team*, em centro quaternário, onde houve consenso sobre a exequibilidade da cirurgia de revascularização do miocárdio como alternativa de tratamento, utilizando a técnica de endarterectomia extensa e reconstrução da artéria descendente anterior, sendo imediatamente iniciado o cuidado pré-operatório com o objetivo de estabilização clínica, laboratorial e hemodinâmica do paciente e que contemplou também avaliação para

o transplante cardíaco (caso o paciente desenvolvesse choque após a cirurgia de revascularização do miocárdio), pré-habilitação física, controle nutricional e otimização da hemoglobina glicada, acompanhamento psicológico de paciente e família.

Para a adequação do perfil nefrológico às peculiaridades de uma cirurgia cardíaca de alta complexidade, a terapia de substituição renal, inicialmente com frequência de três episódios semanais, foi ajustada para cinco sessões de hemodiálise na semana, assim como corrigida a suplementação de ferro. Aos cuidados da endocrinologia e equipe de nutrição, a hemoglobina glicada (HbA1c) inicial 8,8% foi reduzida para 5,0%, reduzindo significativamente o risco de morbidade e mortalidade perioperatória.

O ecocardiograma pré-operatório mostrou aumento moderado de átrio esquerdo (AE) e leve hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, com preservação da contratilidade global e segmentar do ventrículo esquerdo (VE), além de disfunção diastólica grau II com aumento da pressão de enchimento de AE.

O teste de esforço cardiopulmonar mostrou inclinação VE/VCO₂ de 16,37 (equivalente respiratório de CO₂ – quantidade de ar necessária por minuto exalada para eliminar um litro de CO₂; idealmente avaliado durante todo o esforço, sendo normal < 30, relaciona-se com pior prognóstico e mortalidade em curto prazo quando > 34) e VO₂ máximo (consumo máximo de oxigênio no esforço) 13,6mL.kg/min, equivalente

a 3,8 MET – equivalente metabólico. (As diretrizes indicam, em geral, o transplante cardíaco quando o VO_2 é <10 mL.kg/min.)

O cateterismo cardíaco evidenciou o tronco coronariano livre de lesões, com artéria descendente anterior (ADA) ectasiada em terço proximal, de aspecto aneurismático, e presença de lesão de 80% de seu lúmen distal e oclusão apical total. Grande ramo diagonal com lesão de óstio e medialmente, com 75% de oclusão; artéria circunflexa (ACX) com obstrução proximal equivalente a 90% e ramo atrioventricular totalmente ocluído em região proximal; artéria coronária direita (ACD) com 80% de seu lúmen comprometido, além de ectasia, repetindo o aspecto aneurismático observado à esquerda, em seu terço proximal, com obstrução integral da artéria descendente posterior (ADP).

O raios X de tórax pré-operatório não mostrou anormalidades, a tomografia computadorizada (TC) de tórax ilustrou pequenos nódulos calcificados em pulmão direito, com aspecto residual e presença de calcificações ateromatosas em artérias coronárias, com artéria aorta descendente ateromatosa e de calibre normal.

O duplex scan de artérias carótidas e vertebrais, assim como de membros inferiores, em sua variação arterial e venosa, não apresentou evidências de anormalidades.

Ao fim do período pré-operatório, o paciente apresentava um Euroscore II equivalente a 1,57% para mortalidade, assim como um STS score de 0,45% para mortalidade

e 5,6% para morbidade e mortalidade. A cirurgia, entretanto, foi classificada como de alto risco devido a anatomia arterial coronariana singular e morbidades associadas ao paciente não contempladas pelos escores supracitados.

O paciente foi internado com 12 horas antecedentes ao procedimento, permitindo o início do protocolo *Enhanced Recovery After Cardiac Surgery* (ERACS)*, sendo feito jejum sólido e líquido de 6 e 3 horas, respectivamente, e a realização de hemodiálise no pré-operatório imediato.

Após instalada a monitoração cardíaca contínua e cerebral (índice biespectral – BIS), além da monitoração da saturação regional de oxigênio cerebral e somática periférica (INVOS), procedeu-se a colocação de uma via arterial para acompanhamento de pressão arterial média, além de cateter de artéria pulmonar (para monitoração hemodinâmica invasiva) e intubação orotraqueal. A estratégia anestésica contemplou a mitigação do uso de opioides alinhada com a condução multidisciplinar do protocolo ERACS. O paciente recebeu administração de antibioticoprofilaxia com vancomicina e ciprofloxacino, e foi submetido a esternotomia convencional e conexão ao circuito de circulação extracorpórea (CEC) com parada cardioplégica como estratégia para a cirurgia de revascularização do miocárdio.

* Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755-766.

A cirurgia contemplou a utilização, *in situ*, de ambas as artérias torácicas internas (ATI),

além de segmentos de veia safena maior de membro inferior esquerdo (Figura 1).

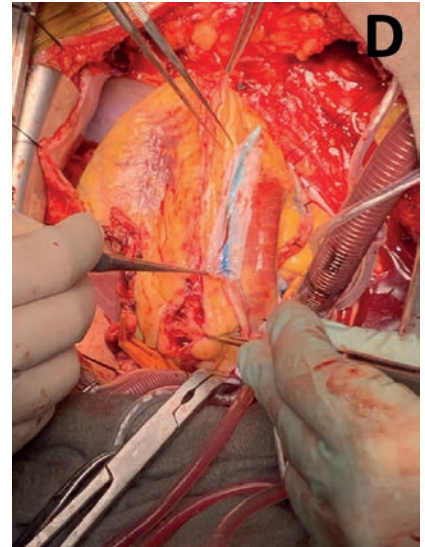
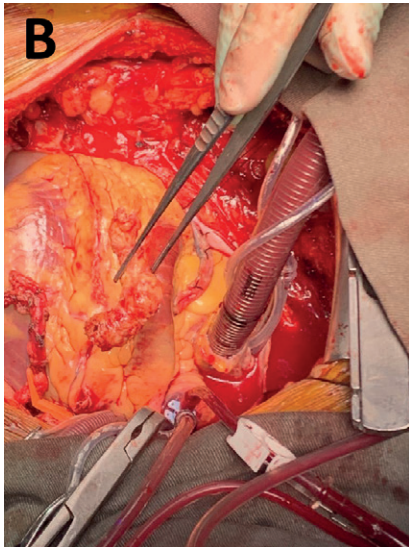
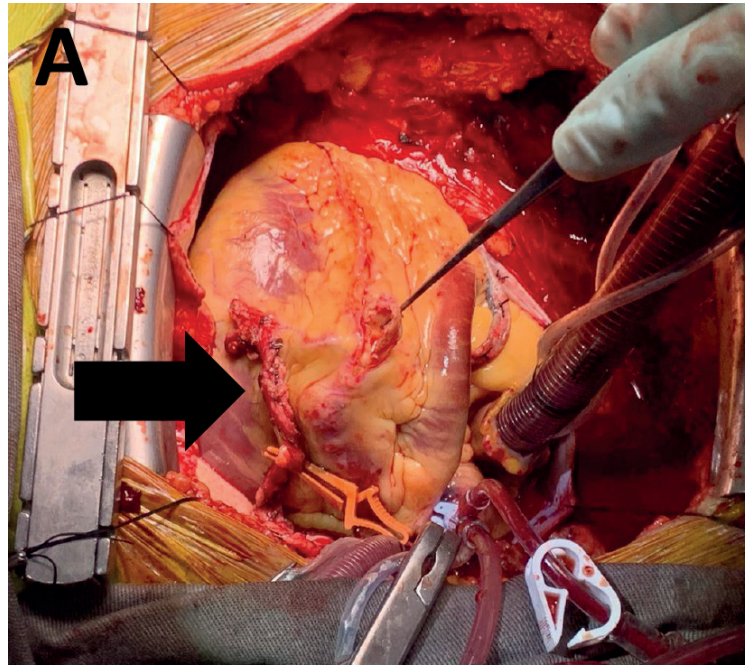


Figura 1

Fotografias cirúrgica e de peça operatória. **A: Seta preta** - Ponte de artéria torácica interna esquerda para o ramo diagonal com clampe de "bulldog". Na ponta da pinça a arteriotomia extensa da artéria descendente anterior. O aneurisma e calcificação proximais estão evidentes. **B:** Endartéria da artéria descendente anterior retirada sob visão direta. **C:** Peças de endarterectomia da artéria descendente anterior. **D:** Segmento de veia safena, entre as pinças, utilizada para a reconstrução da artéria descendente anterior.

A artéria torácica interna direita foi utilizada, com trajeto retroaórtico, para revascularizar o ramo marginal da artéria circunflexa, sendo esse o vaso de melhor aspecto anatômico, com paredes lisas e calibre satisfatório, além de bom leito distal.

A artéria descendente anterior (ADA) apresentava grande aneurisma proximal calcificado e obstruções sequenciais ao longo de seu trajeto, com leito distal comprometido pela grave doença aterosclerótica. Foi realizada extensa endarterectomia aberta da ADA e reconstrução arterial com retalho de veia safena (VS), com excelente resultado.

A ATI esquerda, utilizada *in situ*, foi anastomosada látero-lateralmente à ADA após endarterectomia e reconstrução com retalho de veia safena. A porção distal da ATI esquerda foi destinada à revascularização do segundo ramo diagonal, de forma término-terminal, com excelente resultado.

A revascularização completa do miocárdio contemplou também uma ponte de safena da aorta ascendente para o ramo descendente posterior da coronária direita, em sua porção mais distal.

O tempo de circulação extracorpórea (CEC) foi de 155 minutos, paralelamente aos 145 minutos de isquemia miocárdica e proteção cardioplégica sanguínea (na proporção de 4 partes de sangue para 1 parte de solução cristalóide), fria, hiperpotassêmica, com infusão via anterógrada (raiz aórtica) e retrógrada (via seio coronariano venoso), além de infusão de cardioplegia via

ponte de safena (após anastomose distal), a intervalos não superiores a 15 minutos.

No período intraoperatório, o paciente recebeu duas unidades de concentrado de hemácias e apresentou disfunção do ventrículo direito no desmame da CEC, tratada com fármaco inotrópico.

O paciente foi admitido na Unidade Pós-Operatória (UPO), onde permaneceu por sete dias. Fora extubado ainda na sala operatória, ao fim do procedimento cirúrgico, e manteve saturação arterial de oxigênio adequada em suporte de oxigênio suplementar de baixo fluxo. Chegou à UPO dependente de fármacos vasoativos e inotrópicos endovenosos em baixa dosagem, mantendo bons parâmetros oxi-hemodinâmicos.

Conforme plano terapêutico, a terapia de substituição renal foi instituída nas primeiras quatro horas do período pós-operatório imediato. Manteve-se nas primeiras 48 horas em ritmo cardíaco sinusal e o ecocardiograma transtorácico realizado no período de pós-operatório imediato confirmava a preservação da função biventricular.

Em segmento ao protocolo ERACS, o jejum pós-operatório foi abreviado e analgesia seguiu o protocolo institucional, mitigando o uso de opioides. Também foram instituídas medidas de mobilização precoce e fisioterapia.

O paciente evoluiu satisfatoriamente no pós-operatório, permitindo o desmame progressivo dos fármacos vasoativos endovenosos.

Apresentou, no terceiro dia após o procedimento, episódio de fibrilação atrial de alta resposta com instabilidade hemodinâmica, tratado com cardioversão elétrica e química com sucesso. Foi mantido fármaco antiarrítmico em infusão contínua durante quatro dias.

O paciente foi transferido para unidade de cuidados de menor complexidade oito dias após a cirurgia, permanecendo com evolução clínica satisfatória e obtendo alta hospitalar no décimo dia de pós-operatório.

Foi realizada angiotomografia coronariana pré-alta, com o consentimento do paciente, para avaliação do resultado anatômico imediato. Todas as pontes realizadas estavam pérvias bem como ramos

septais da ADA ficaram evidentes após a endarterectomia e reconstrução da artéria descendente anterior (Figura 2).

O paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial pela cardiologia, assintomático e sem angina de peito e em fase de preparo pré-operatório para o transplante renal.

DISCUSSÃO

O transplante de coração é a substituição de um coração com insuficiência por um coração de um doador adequado.⁽¹⁾ Após um declínio entre 1993 e 2004, os volumes de transplante de coração relatados ao Registro de Transplantes da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e

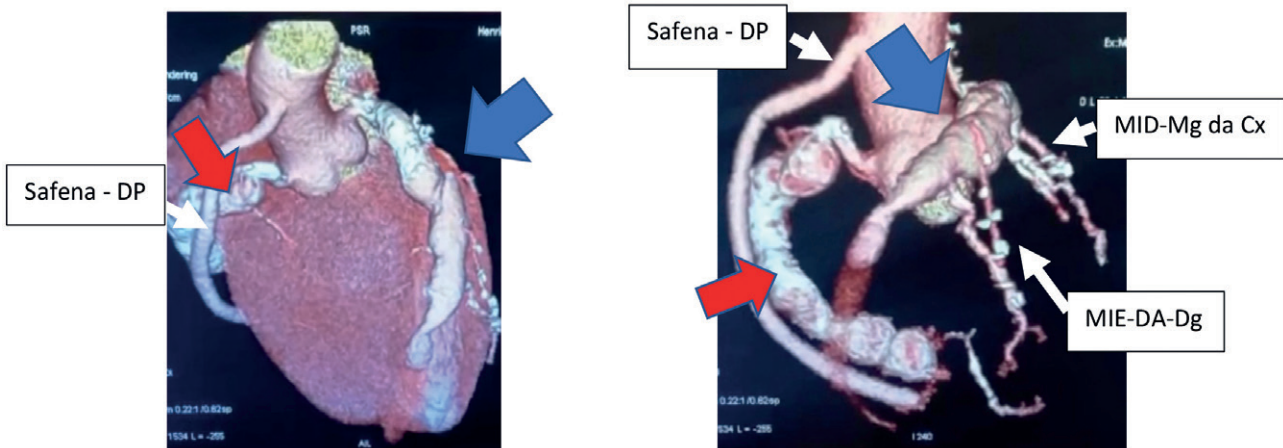


Figura 2

Reconstrução tridimensional da angiotomografia de coronárias pós-operatório. As **setas brancas** mostram as pontes realizadas. A **seta vermelha** evidencia o grau de calcificação e aneurisma da coronária direita (CD). A **seta azul** mostra a reconstrução da artéria descendente anterior com retalho de veia safena.

Safena-DP: Ponte de safena da aorta ascendente para o ramo descendente posterior da CD. **MID-Mg da CX:** Ponte com a artéria mamária interna direita, *in situ*, retroaórtica, para o ramo marginal da artéria circunflexa. **MIE-DA-Dg:** Ponte com a artéria mamária interna esquerda, *in situ*, sequencialmente para a artéria descendente anterior com a anastomose látero-lateral (após reconstrução cirúrgica) e ramo diagonal (anastomose término-terminal).

Pulmão (ISHLT) têm aumentado constantemente, especialmente nos últimos anos, com mais de 6.000 transplantes de coração realizados anualmente em todo o mundo.⁽²⁾ O transplante cardíaco tornou-se a terapia de escolha para pacientes selecionados, com sobrevida de 1 ano de quase 90% e meia-vida condicional (o momento em que 50% dos pacientes que sobreviveram ao primeiro ano ainda estão vivos) de 13 anos.⁽²⁾

No Brasil, os números de transplantes cardíacos realizados também demonstram crescimento até 2019 (pré-pandemia COVID-19), mas os resultados de sobrevivência são inferiores aos evidenciados pelo registro da ISHLT⁽³⁾ e a morbidade e mortalidade de curto, médio e longo prazos também variam entre os diferentes centros que reportam voluntariamente ao registro brasileiro de transplante de órgãos.^(4,5)

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para muitos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) terminal que permanecem sintomáticos mesmo sob a terapia médica ideal.^(6,7,8) Apesar de a cardiomiopatia isquêmica estar entre as principais etiologias que geram a indicação de transplante cardíaco, pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva sem disfunção ventricular não são comumente referenciados para programas de transplante cardíaco.⁽⁹⁾ Isso porque quaisquer condições cardíacas reversíveis ou cirurgicamente passíveis de tratamento devem ser tratadas antes que o transplante seja considerado. Este último é importante

para garantir a candidatura ao transplante cardíaco além de reservar órgãos para os pacientes mais necessitados. Apesar de alguns desses pacientes com doença coronariana obstrutiva refratariamente sintomática, sem exequibilidade técnica de revascularização do miocárdio e sem disfunção ventricular, serem considerados por diretrizes nacionais e internacionais como potenciais candidatos ao transplante cardíaco não há consenso sobre a indicação do transplante, objetivação de refratariedade clínica nem do que se considera inexecuibilidade técnica para revascularização do miocárdio.^(9,10) O paciente deste relato de caso foi avaliado por diferentes programas de cirurgia cardíaca e transplante cardíaco antes de ser avaliado por nosso programa. Dois cirurgões cardíacos de programas diferentes contraindicaram a cirurgia de revascularização do miocárdio (devido a complexidade anatômica da doença coronariana) e um programa de transplante cardíaco aceitou sua candidatura para transplante combinado coração-rim.

A mais recente diretriz da ISHLT⁽⁷⁾ considera o diabetes com mau controle glicêmico persistente (hemoglobina glicosilada [HbA1c] >7,5%) uma contraindicação relativa para transplante cardíaco (Classe IIa, Nível de Evidência: C). O paciente do caso em questão apresentou-se com HbA1c de 8,8% adicionando uma camada de complexidade para a tomada de decisão sobre a melhor forma de tratamento. Como ficou evidenciado em sua evolução, o cuidado

integrado, multidisciplinar e centrado no paciente foi capaz de reduzir os níveis de HbA1c antes de qualquer intervenção, alterando o prognóstico de longo prazo e os riscos de morbidade e mortalidade associados a qualquer intervenção cirúrgica.⁽⁶⁻⁹⁾

No passado, doença renal concomitante era considerada uma contraindicação para o transplante cardíaco. Por outro lado, nefropatas crônicos em diálise, que são portadores de cardiopatia grave, também são contraindicados para transplante renal⁶. Com o avanço de técnicas operatórias e do manejo clínico destes pacientes, tem sido oferecida, em casos selecionados, a opção de transplante combinado coração-rim.⁽¹¹⁾ Resultados favoráveis desta abordagem têm sido reproduzidos em diversas partes do mundo.⁽¹²⁾ A casuística no Brasil, entretanto, é anedótica.⁽¹³⁾ Uma preocupação importante no contexto do transplante combinado é a escassez de órgãos, de modo que a seleção cuidadosa do paciente que idealmente se beneficiaria desta abordagem é crucial. Além disso, não existem evidências que suportem o transplante combinado coração-rim quando o coração não possui disfunção e a disfunção renal não está associada ao baixo débito cardíaco crônico. Neste sentido, estudos direcionados para a seleção do candidato ideal para o transplante combinado têm sido conduzidos e menos de 2% dos candidatos ao transplante cardíaco são submetidos ao transplante combinado.⁽¹⁴⁾ A disfunção renal continua a desempenhar um papel

importante nos resultados após o transplante cardíaco. Na maioria das vezes, os comitês são forçados a tomar decisões sobre apenas transplante cardíaco, transplante de coração e rim ou adiar completamente o transplante. O paciente aqui discutido já se encontrava em programa de hemodiálise crônica e sua candidatura ao transplante renal estava limitada a angina de peito de baixa carga e refratária.

Pacientes com doença arterial coronariana crônica (DAC) significativa submetidos a cirurgias de alto risco, como transplante de órgãos sólidos, apresentam maior incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios.⁽¹⁵⁾ A revascularização do miocárdio profilática de rotina não reduz o risco de morte ou eventos cardiovasculares de cirurgias complexas não cardíacas.⁽¹⁶⁾ Estudos clínicos excluíram ou randomizaram poucos pacientes com anatomia coronariana de alto risco, como obstruções de tronco de coronária esquerda desprotegida e DAC multiarterial. Além disso, esses estudos não incluíram pacientes encaminhados para transplante de órgãos sólidos. Nesses pacientes, uma abordagem *Heart Team* seria usada para determinar os riscos e benefícios da revascularização do miocárdio.⁽¹⁶⁾ Em pacientes sintomáticos ou com outras indicações clínicas para a revascularização coronariana esta deve ser considerada de acordo com as recomendações de outra forma fornecidas para tais situações,⁽¹⁰⁾ mas a revascularização não deve ser feita com o único objetivo de

reduzir as complicações perioperatórias de cirurgias não cardíacas de alto risco.^(15,16)

A endarterectomia coronária primária sem cirurgia de revascularização do miocárdio foi introduzida pela primeira vez em 1957 por Bailey para o tratamento do infarto agudo do miocárdio.⁽¹⁷⁾ Subsequentemente, a endarterectomia foi combinada com revascularização miocárdica isolada.⁽¹⁸⁾ Os relatos iniciais publicados mostraram uma alta incidência de mortalidade perioperatória e isquemia.⁽¹⁹⁾ Isso levou à relutância em realizar endarterectomia coronariana. Os resultados adversos iniciais mantiveram sem alternativa de tratamento cirúrgico alguns pacientes com doença coronariana obstrutiva grave e difusa, como o paciente neste relato.

Mais recentemente, a endarterectomia coronariana ampla e extensa, realizada manualmente com dissecação sob visão direta para desenvolver um plano entre a túnica média e o núcleo da placa aterosclerótica, associada à dupla antiagregação plaquetária parece mudar o mau prognóstico inicial associado a endarterectomia fechada em relatos anedóticos da literatura internacional.^(20,21)

A arteriotomia estendida conforme necessário e a reconstrução coronariana utilizando um retalho de veia safena ou artéria torácica interna esquerda após endarterectomia sob visão direta têm sido utilizadas como alternativas cirúrgicas para pacientes considerados de anatomia coronariana não passível de revascularização cirúrgica com resultados alvissareiros.^(22,23)

O uso de terapia antiplaquetária dupla (aspirina e clopidogrel) demonstrou melhorar a permeabilidade do vaso reconstruído, e isso levou a reduzir os principais eventos cardiovasculares adversos. A combinação de ambos pode melhorar a sobrevida após cirurgia de revascularização do miocárdio.^(20,21)

Como mencionado anteriormente, existem vários relatos descrevendo os resultados clínicos e angiográficos da endarterectomia sob visão direta para artérias coronárias com doença difusa. No entanto, poucos estudos demonstraram os resultados das avaliações funcionais após a endarterectomia. A permeabilidade angiográfica não significa necessariamente suprimento sanguíneo suficiente para o miocárdio perfundido pela artéria coronária revascularizada. Estudos funcionais como cintilografia de perfusão miocárdica, ou avaliação da motilidade da parede na região ântero-septal usando *speckle tracking* ou ecocardiografia de estresse com dobutamina, são necessários para elucidar o impacto da endarterectomia na perfusão miocárdica e na função cardíaca.⁽²²⁾ O alívio da angina em nosso paciente associado à patência dos vasos coronarianos à angiogramografia de coronárias é um potencial indicativo da melhora da carga isquêmica. Está planejado cintilografia miocárdica entre 6 a 12 meses de pós-operatório.

Nosso objetivo em descrever esse caso foi de discutir o impacto de programas de cuidados centrados no paciente,

estruturados, multidisciplinares e amadurecidos em processos de qualidade e segurança em oferecer alternativas de cuidado alinhadas aos valores e às preferências do paciente objetivando melhorar a qualidade de vida e a perspectiva de vida do indivíduo no contexto dos riscos de curto, médio e longo prazos bem como chamar a atenção para a responsabilidade dos programas de cuidado de pacientes de elevada complexidade cardiovascular para a utilização racional dos recursos disponíveis em prol da coletividade.

CONCLUSÃO

A seleção cuidadosa do paciente que idealmente se beneficia do transplante cardíaco ou do transplante combinado coração-rim é crucial não apenas para o indivíduo, mas para a sociedade como um todo, e a responsabilidade dos programas de transplante de elevada complexidade não deve se eximir dessa discussão de saúde pública.

Programas para o cuidado de pacientes com doenças cardiovasculares ultracomplexas devem estar posicionados para oferecer um amplo portfólio de cuidados contemporâneos, embasados na literatura ou sob arcabouço ético de projetos de pesquisa clínica capazes de oferecer benefícios ao paciente alinhados aos seus valores e preferências, mitigar riscos evitáveis bem como estar atentos ao uso racional e responsável dos recursos disponíveis.

A endarterectomia coronariana extensa, sob visão direta com reconstrução da artéria descendente anterior associada ao uso de dupla antiagregação plaquetária pode ser uma alternativa cirúrgica para pacientes com angina refratária, inicialmente considerados sem possibilidade de revascularização do miocárdio.

ASPECTOS ÉTICOS

Este relato de caso recebeu aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Pró-Cardíaco, CAAE: 59045622.5.0000.5533.

REFERÊNCIAS

1. Griep RB, Ergin MA. The history of experimental heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1984; 3:145.
2. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Oct. 40 (10):1035-1049.
3. Freitas NCC, Cherchiglia ML, Simão Filho C, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA, Guerra Junior AA. Sixteen Years of Heart Transplant in an Open Cohort in Brazil: Analysis of Graft Survival of Patients using Immunosuppressants. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;116(4):744-53.
4. Avila MS, Belfort DSP. Progress in Heart Transplantation in Brazil: is it Time to Build a National Database?. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;116(4):754-5.

5. <https://site.abto.org.br/en/publicacao/rbt-2019-2/>. [Acessado 4 Julho 2022].
6. Bacal, Fernando et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2018 (111);2:230-289.
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:1.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129.
10. Lawton J, Tamis-Holland J, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan, 79 (2) e21–e129.
11. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation*. 1997;63(6):861-7.
12. Ruderman I, Sevastos J, Anthony C, Ruygrok P, Chan W, Javorsky G, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney and lung-kidney transplantations: the Australian and New Zealand experience. *Intern Med J*. 2015;45(12):1236-41.
13. Atik, Fernando Antibas et al. Combined Heart and Kidney Transplantation: Initial Clinical Experience. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022, (37); 02: 263-267.
14. Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg*. 2009;144(3):241-6.
15. Smilowitz NR, Guo Y, Rao S, et al. Perioperative cardiovascular outcomes of non-cardiac solid organ transplant surgery. *Eur Heart J Qual Care Clin Out-comes*. 2019;5:72–78.
16. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795–2804.
17. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *J Am Med Assoc* 164, 641-646 (1957).
18. Christenson JT, Simonet F, Schmuziger M. Extensive endarterectomy of the left anterior descending coronary artery combined with coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 1995;6:731-7.
19. Halim MA, Qureshi SA, Towers MK, Yacoub MH. Early and late results of combined endarterectomy and coronary bypass grafting for diffuse coronary disease. *Am J Cardiol* 1982;49:1623-6.
20. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1639-43.
21. Livesay JJ, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, et al. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:649-60.
22. Nishigawa et al. *JTCVS Techniques C* 2021;133-137.
23. Radhakrishnan et al. *Vessel Plus* 2019; 3:36.

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

