

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 3 | 2023

ISSN 2764-7064 (impresa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 3 | 2023

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

Francisco José Barcellos Sampaio

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 Cunha Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

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

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Walter Palis Ventura

Primeiro Vice-Presidente

Luiz Fernando Nunes

Segundo Vice-Presidente

Marcelo Veloso Peixoto

Secretário Geral

Yuri Salles Lutz

Primeiro Secretário

Ricardo Farias Júnior

Segundo Secretário

Sylvio Sergio Neves Provenzano

Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Luiz Zamagna

Primeira Tesoureira

Katia Telles Nogueira

Corregedor

Roberto de Castro Meirelles de Almeida

Vice-Corregedor

Benjamin Baptista de Almeida

ISSN versão impressa: 2764-7064

ISSN versão online: 2764-7072

Bibliotecária do CREMERJ: **Cintia Baixas**

A revista está também disponível online:

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

© 2023 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 Envelhecer com sabedoria Aging wisely <i>José de Jesus Peixoto Camargo</i>
09	ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES Quinze anos de transplante cardíaco no estado do RJ em instituição pública – Análise das características clínico-demográficas de 144 pacientes adultos no período de 2008 a 2022 Fifteen years of heart transplantation in the state of Rio de Janeiro, Brazil, in a public institution – Analysis of the clinical-demographic characteristics from 144 adult patients from 2008 to 2022 <i>Alexandre Siciliano Colafranceschi, Tereza Cristina Felipe Guimarães, Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda</i>
18	Acalasia: diagnóstico e terapêutica Achalasia: diagnosis and management <i>Gerson Domingues, Ana Tarasiuk</i>
38	Vacinação no idoso Vaccination recommendations for the elderly <i>Ronaldo Rozenbaum</i>
61	Cintilografia de Perfusão Miocárdica: aplicações e avanços recentes Myocardial Perfusion Imaging: applications and recent advances <i>Claudio Tinoco Mesquita, Davi Shunji Yahiro, Luciana Morbach, Mario Arthur Laranja, Maria Fernanda Mendes, Mariana Augusta Fischer, Brenda Ribeiro, Julia Sales, Giovane Leal de Azevedo Junior, Luís Eduardo Machado</i>
80	Febre amarela: uma trilha inacabada Yellow fever: an unfinished trail <i>Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras, Luciana Gomes Pedro Brandão, Guilherme Sant'Anna de Lira</i>
101	INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

Envelhecer com sabedoria

Aging wisely

José de Jesus Peixoto Camargo | Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre / Academia Nacional de Medicina

Desde 1906, quando se propôs o modelo de monitoração da expectativa de vida da população do planeta, ela só tem feito crescer, permitindo que, pela manutenção da curva ascendente, se possa estimar que de cada três indivíduos nascidos nesta década, dois chegarão aos 100 anos. A propósito, em 1900 a humanidade vivia, em média, 33,7 anos.

Definido então que vamos viver mais, cabe a pergunta: e valerá a pena? A julgar pela escassez de avanços alinhados com a preservação da qualidade de vida mental, a possibilidade de durarmos muito começa a assustar, porque poderá significar a imposição indesejada de cumprirmos uma pena de submorte, ou seja, estarmos condenados a morrer antes da morte.

Com esta vidinha que estamos levando por aqui, ficou claro que viver bem é tão ou mais importante do que viver mais, e as pessoas mais sensíveis já perceberam que realmente viver é muito diferente de simplesmente durar.

Se não bastasse o quanto as exigências na busca da felicidade são individualmente diferentes, e precisam ser assumidas e respeitadas, ainda temos que considerar que o curso do envelhecimento pode simplesmente desaguar na apatia da fadiga biológica e ser aceito com plácida indiferença pelos conformados e indolentes, ou sofrer toda a estoica resistência dos que lutam até o último instante, depois de terem vivido no limite da intensidade, com muitas histórias para contar, e convencidos de que viver de verdade é encher o calendário de aniversários.

CUIDADOS COM O ENVELHECIMENTO

Abstraídos os azares genéticos, a ciência tem identificado fatores que contribuem para a longevidade, cabendo ao portador a responsabilidade de administrá-los.

A pretensão de encararmos os 100 anos, como meta possível, impõe alguns itens de conservação funcional inegociáveis:

Não fumar, manter glicemia, pressão arterial e colesterol normais, fazer check-up anual, ser magro, exercitar-se, dormir bem, viver em paz.

A constatação de que determinadas etnias tendem a viver mais tem induzido à crença de que o que se come pode ter um papel relevante na longevidade, mas a tendência é a valorização do estilo de vida, mais do que a dieta ou a religiosidade.

Um trabalho famoso, realizado na Stanford University, mostrou que a participação, na construção da longevidade, da assistência médica (10%) e genética (17%) e o meio ambiente (20%), no somatório, contribuem menos do que o estilo de vida (53%), este definido como a gestão do prazer e da felicidade.

Outra pesquisa de grande fôlego, da Harvard, vem acompanhando 724 indivíduos, divididos em duas categorias sociais, os egressos da Universidade e os trabalhadores do porto de Boston. Este grupo heterogêneo na origem e na atividade funcional vem sendo seguido há 75 anos em um protocolo chamado Desenvolvimento Adulto (Robert Waldinger, TED). Do grupo inicial, 60 ainda estão vivos e, recentemente, mais de 2.000 filhos foram recrutados para o estudo. Uma das observações mais extraordinárias deste estudo foi a constatação de que a maioria dos octogenários felizes e saudáveis não necessariamente estava entre aqueles que, aos 50 anos, tinham colesterol normal ou perímetro abdominal de bailarino: eram aqueles que mantinham relações familiares e sociais, numerosas, alegres e confiáveis. Em contrapartida, os solitários adoeciam mais e quando isto ocorria sofriam mais, com o medo da doença multiplicado pela tristeza da solidão. Ficou também evidente a importância da qualidade das relações pessoais. Os que tiveram a felicidade de envelhecer com parceiros com quem podiam contar não só viveram mais, mas conservaram íntegra a memória por mais tempo, mostrando que tendemos a esquecer as lembranças desagradáveis.

Outro elemento determinante da qualidade do nosso envelhecimento estará inevitavelmente atrelado ao prazer que resultou das escolhas que fizemos naquela época preciosa em que nos foi dado escolher. Muitas velhices são antecipadas e corrompidas pela constatação tardia e dolorosa de que a chance de felicidade plena é uma exclusividade de quem acertou na escolha profissional e fez do seu trabalho uma espécie de feriado permanente.

Em contrapartida, não há como negar o desconforto de ver tanta gente que aprendeu o que podia ainda não começar a esquecer, tem saúde e na falta de vontade de fazer alguma coisa útil, se contenta em esperar a morte, disfarçada de aposentadoria. Um atestado inequívoco de que enquanto faziam o que fizeram, prefeririam estar fazendo outra coisa.

Claro que não é possível generalizar, nem estabelecer protocolos de bem viver, porque as pessoas são diferentes em projetos, ambições, entusiasmo, comprometimento e submissão, e todas têm o direito de fazer o que quiserem de suas vidas, incluindo nada. As coisas que energizam alguns, infartam outros.

Aliás, são essas diferenças na busca da felicidade que tornam tão pouco produtivos os livros de autoajuda ao proporem modelos padronizados para perfis incomparáveis. Mas compreende-se que, por estas discrepâncias, não se pode pretender afinidade entre tipos que consideram que felicidade é andar descalço numa praia deserta, e os que acham que ser feliz depende de se alcançar um ponto de equilíbrio no máximo de tensão. Certamente, entender essas disparidades e vicissitudes, e não tentar modificá-las, além de prática saudável de convívio social, é um exercício de sabedoria.

Nos últimos anos cada vez mais se discute a importância da qualidade de vida, ainda que este seja um conceito contaminado por quanto ele encerra de subjetividade. Se considerarmos que uma vida de boa qualidade é a que gera felicidade, já mergulharemos no imponderável: nada é mais heterogêneo do que o sentimento de felicidade. Independente do que cada um considere como modelo, um elemento é indispensável em todos eles: a preservação da utilidade, o que tantas vezes conflita com a ideia de não fazer mais nada. Dê a um velho uma função produtiva e ele revigorará. Remova-a, e ele definhará consumido pela perda do sentido da vida.

Seguramente, a inércia programada, ou imposta por alguma limitação física, é a linha divisória entre a morte disfarçada em depressão e a vida útil do idoso saudável, e bem-humorado. Neste último caso algum grau de deboche e ironia não só é tolerável, como altamente festejado.

Em filosofia se considera muito complexa a definição de *vida boa*, em função do quanto, felizmente, somos diferentes. Mas alguns componentes são imutáveis:

- Ter uma família afetiva e calorosa. A prole bem-sucedida é um dos elementos mais importantes na construção de uma velhice feliz, enquanto repetidas frustrações nesta área contribuem tristemente para dar naturalidade à morte.
- Planejar estabilidade financeira, que talvez seja, junto com solidariedade familiar, um dos fatores mais importantes quando se enfrenta a doença na velhice.
- Ler sem parar, ouvir música, cultivar a arte, e ter amigos que façam outras coisas.
- Amar muito, e ter pena das pessoas que nunca se apaixonam.
- Praticar a generosidade, e através dela se deliciar com o mais nobre e impagável dos sentimentos humanos: a gratidão.
- Ter uma vida pessoal e profissional dentro de padrões éticos, que sirvam de exemplos para os filhos, de fonte do respeito dos amigos e de resposta definitiva aos desafetos. Uma vida digna, segundo os conceitos de Kant, é a que entende que a moral da ética não consiste em buscar o que fazer para sermos felizes, mas em o que fazer para merecermos a felicidade.

Quinze anos de transplante cardíaco no estado do RJ em instituição pública – Análise das características clínico-demográficas de 144 pacientes adultos no período de 2008 a 2022

Fifteen years of heart transplantation in the state of Rio de Janeiro, Brazil, in a public institution – Analysis of the clinical-demographic characteristics from 144 adult patients from 2008 to 2022

Alexandre Siciliano Colafranceschi¹
Tereza Cristina Felipe Guimarães¹
Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda¹

¹ Instituto Nacional de Cardiologia, INC – Rio de Janeiro/RJ

Correspondência
Alexandre Siciliano Colafranceschi
E-mail: alexandre.siciliano@gmail.com

RESUMO

O transplante cardíaco é a principal alternativa terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca avançada. As características clínico-epidemiológica de pacientes transplantados de coração são escassas no Brasil, particularmente no estado do Rio de Janeiro. Os objetivos deste estudo são descrever as características dos pacientes transplantados de coração no Instituto Nacional de Cardiologia – RJ (Ministério da Saúde, Sistema Único de Saúde – SUS) nos últimos 15 anos, entre 2008 e 2022. Trata-se de uma coorte retrospectiva de 144 pacientes transplantados cardíacos num único centro. Utilizou-se a média, mediana, valores mínimos e máximos e desvio padrão para as variáveis contínuas e a distribuição da frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar grupos quanto às variáveis categóricas. A maioria dos pacientes transplantados era do sexo masculino, com idade média inferior a 50 anos, e mantidos com terapia medicamentosa otimizada para insuficiência cardíaca anteriormente à cirurgia. A cardiomiopatia dilatada e a doença isquêmica crônica do coração foram as principais causas que levaram os pacientes ao transplante cardíaco.

Palavras-chave: Transplante Cardíaco; Insuficiência cardíaca; Etiologia; Epidemiologia.

ABSTRACT

Heart transplantation is the main therapeutic alternative for patients with advanced heart failure. The clinical-demographic characteristics of heart transplant patients are scarce in Brazil, particularly in the state of Rio de Janeiro. The objective of this study is to describe the characteristics of heart transplant patients at the National Institute of Cardiology – RJ (Ministry of Health, Unified Health System – SUS) in the last 15 years, between 2008 and 2022. This is a retrospective cohort of 144 heart transplant patients in a single center. The mean, median, minimum and maximum values and standard deviation were used for continuous variables and the absolute and relative frequency distribution for categorical variables. The chi-square test was used to compare groups regarding categorical variables. The majority of transplant patients were male, with a mean age of less than 50 years, and maintained on optimized drug therapy for heart failure prior to surgery. Dilated cardiomyopathy and chronic ischemic heart disease were the main causes that led patients to undergo heart transplantation.

Keywords: Heart Transplant; Heart Failure; Etiology; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco é amplamente considerado a terapia padrão ouro para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, em estágio terminal, refratário ao tratamento médico. As indicações absolutas para transplante cardíaco incluem comprometimento hemodinâmico devido à insuficiência cardíaca, incluindo choque cardiogênico refratário, dependência de

fármacos inotrópicos endovenosos e baixo consumo de oxigênio no pico do exercício com metabolismo anaeróbico.⁽¹⁾ Outras indicações absolutas incluem isquemia debilitante grave não passível de cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea, bem como arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes e refratárias a todas as outras terapias.^(1,2)

No Brasil, progressivamente, os centros de cirurgia cardíaca têm incorporado o transplante cardíaco como mais um procedimento cirúrgico de alta complexidade prestado aos seus pacientes com insuficiência cardíaca avançada desde o primeiro transplante realizado pelo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, em 1968, no estado de São Paulo.⁽³⁾

Até dezembro de 2007 foram realizados, em todo o Brasil, 1.777 transplantes cardíacos, sendo que 52% desses transplantes foram realizados na Região Sudeste; 28% na Região Nordeste e 20% na Região Sul.⁽⁴⁾ Nesse mesmo período, estima-se que apenas 18 pacientes foram transplantados no estado do Rio de Janeiro, em diversas Instituições, públicas e privadas, evidenciando a ausência de um Centro de Excelência em cuidados avançados para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca no referido estado.⁽⁵⁾ Desde 2008, o número anual de pacientes submetidos ao transplante cardíaco no Brasil cresceu, tendo seu pico em 2019, quando foram realizados 380 transplantes cardíacos no Brasil por 35 equipes cirúrgicas em 12 estados da Federação.⁽⁶⁾ O crescimento

do número anual de pacientes submetidos ao transplante de coração também cresceu no estado do Rio de Janeiro desde 2008, e, em 2019, o estado do Rio de Janeiro realizou 23 transplantes cardíacos (6% do volume nacional), 22 dos quais (96%) no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), conferindo ao estado a sétima posição nacional no ranqueamento relacionado ao volume absoluto de transplantes cardíacos e a décima posição relativa aos demais estados da Federação que realizaram transplante cardíaco no mesmo ano, quando o volume absoluto de transplantes cardíacos é indexado à população do estado: 1,3 transplantes cardíacos por milhão de população foram realizados no estado do Rio de Janeiro em 2019.⁽⁶⁾

O INC é um Centro de Referência do Ministério da Saúde para a assistência de pacientes com doenças cardiovasculares que necessitem de intervenções de alta complexidade, para realização de treinamento, para condução de pesquisas estratégicas e para formulação de políticas de saúde.⁽⁷⁾ Até o momento, o INC é o único hospital público, com 100% de seu orçamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que realiza transplantes cardíacos em adultos e crianças no estado do Rio de Janeiro.⁽⁸⁾

Os transplantes, em geral, e o transplante de coração, em particular, foram afetados pela pandemia da Covid-19 em todo o mundo^(9,10) e o cenário não foi diferente no Brasil,⁽¹¹⁾ que também viu o número de captações de órgãos e tecidos e de transplantes reduzir.⁽¹²⁾ As inativações da lista

de espera aumentaram 75% e as adições à lista de espera caíram 37%. O volume do transplante cardíaco caiu 26% nos EUA e 35% no Brasil, e a fatalidade chegou a 30%.^(9-11,13,14) Embora em 2020 os dados no estado do Rio de Janeiro também tenham sofrido impacto pela Covid-19,⁽¹⁵⁾ esses números já conseguiram alcançar os patamares anteriores à pandemia da Covid-19 em 2022.⁽¹²⁾

Em 2022 foram realizados 359 transplantes cardíacos em 11 estados do Brasil por 35 equipes distintas.⁽¹⁶⁾ O estado do Rio de Janeiro realizou 33 transplantes cardíacos nesse mesmo ano (9,2% do volume nacional), a maioria dos quais no INC, e passou a configurar como o terceiro maior estado em volume absoluto de transplantes cardíacos no Brasil, realizando 2,2 transplantes de coração por milhão de população,⁽¹⁶⁾ um crescimento significativo desde a estruturação do programa contemporâneo de transplante cardíaco no INC, em 2008. O INC, como escola de transplante cardíaco, possibilitou a formação e capacitação de profissionais, que atualmente ampliam a capacidade do estado do Rio de Janeiro na oferta desta alternativa terapêutica a pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

Diversos fatores de risco permanecem influenciando a sobrevivência de curto, médio e longo prazos de pacientes submetidos ao transplante de coração, dentre eles: características clínico-demográficas do receptor e do doador, a causa da insuficiência cardíaca, estágios de priorização do receptor, estratégias terapêuticas de

indução de imunossupressão, manutenção e resgate adotadas e a incidência de complicações pós-transplante.^(1,17-19)

O objetivo deste artigo é descrever as características clínico-demográficas de pacientes adultos submetidos ao transplante cardíaco num único centro público, de complexidade quaternária, no estado do Rio de Janeiro entre 2008 e 2022.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva para consolidar as características clínico-demográficas de pacientes com idade superior a 18 anos submetidos ao transplante cardíaco num único centro público, de complexidade quaternária, no estado do Rio de Janeiro entre janeiro de 2008 e dezembro de 2022.

Os dados utilizados para esta análise fazem parte de um banco de dados prospectivamente preenchido pelo serviço de transplante cardíaco do Instituto Nacional de Cardiologia e armazenado em planilha de Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, EUA).

As variáveis analisadas foram as seguintes:

Variáveis demográficas

- Idade: Idade do paciente em anos no momento em que foi oficialmente incluído na lista de espera por um órgão.
- Sexo: Masculino ou feminino.

Variáveis clínicas pré-transplante

- **Peso:** Peso em quilogramas (kg) do paciente anotado a ser incluído na lista de espera por um órgão compatível junto à Central Estadual de Transplantes.
- **Altura:** Altura em metros (m) do paciente ao ser incluído na lista de espera por um órgão compatível junto à Central Estadual de Transplantes.
- **Índice de massa corporal:** Medido em kg/m^2 . Peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Calculado com o peso e a altura do paciente conforme definição prévia.
- **Diabetes Mellitus:** Medido em percentual. Glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126mg/dl, ou a HbA1c maior ou igual a 6,5%.
- **Dislipidemia:** Medido em percentual. Colesterol LDL plasmático em jejum > 160mg/dL, ou Triglicerídeos > 150mg/dL em jejum.
- **Ex-Tabagista:** Medido em percentual. Pacientes elegíveis ao transplante cardíaco não podem ser tabagistas ativos. Necessário um mínimo de 6 meses de abstinência antes da inclusão em fila de espera por um órgão compatível. Avaliação clínica de autorreferenciamento e por relato de familiares.
- **Ex-Etilista:** Medido em percentual. Pacientes elegíveis ao transplante cardíaco não podem ser etilista ativos. Necessário um mínimo de 6 meses de abstinência antes da inclusão em fila de espera por um órgão compatível. Avaliação clínica de autorreferenciamento e por relato de familiares.
- **Clearance de Creatinina:** Medido em ml/min. Calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft e Gault. Homem: $\text{Clearance de Creatinina} = [((140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}(\text{kg})) / (\text{Creatinina Sérica} \times 72)]$; Mulher: $\text{Clearance de Creatinina} = [((140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}(\text{kg})) / (\text{Creatinina Sérica} \times 72)] \times 0,85$. Calculado com Idade, Peso e creatinina sérica utilizadas no momento da inserção em lista de espera por um órgão compatível junto à Central Estadual de Transplantes.
- **Cirurgia Cardíaca prévia:** Medido em percentual. Refere-se a qualquer cirurgia cardíaca prévia, com ou sem circulação extracorpórea (CEC), independente da via de acesso, realizada até o momento de inclusão em fila de espera por um órgão compatível. Exclui as intervenções para suporte circulatório mecânico como ponte para transplante.
- **Classe Funcional NYHA III/IV:** Medido em percentual. Avaliação clínica.
- **Etiologia da insuficiência cardíaca:** Medido em percentual das diferentes etiologias. Avaliação clínica.
- **Prioridade:** Medido em percentual. Refere-se a pacientes que foram priorizados enquanto em lista de espera por um órgão compatível junto à Central Estadual de Transplantes de acordo com a legislação vigente. Incluem os

pacientes que necessitam de assistência circulatória mecânica, suporte inotrópico endovenoso ou ventilação mecânica.

- INTERMACS I/II: Medido em percentual. O Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) é um registro clínico iniciado em 2005 e apoiado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), a Food and Drug Administration (FDA) e os serviços Medicare/Medicaid nos EUA. Existem sete diferentes níveis INTERMACS. Os pacientes INTERMACS I e II compreendem pacientes em choque cardiogênico refratário (INTERMACS I) ou que estão piorando progressivamente a despeito da utilização de fármacos inotrópicos endovenosos (INTERMACS II). Referem-se aos estágios mais graves do choque cardiogênico.
- ECMO (Oxigenação por membrana extracorpórea) pré-transplante. Medido em percentual.
- Suporte Circulatório com bomba centrífuga temporária Uni ou Biventricular pré-transplante: Medido em percentual.
- Tipo Sanguíneo: Medido em percentual dos diferentes tipos ABO.
- CMV Negativo: Sorologia para Citomegalovírus negativo. Medido em percentual.
- HIV Positivo: Sorologia para o Vírus da imunodeficiência humana negativo. Medido em percentual.

- IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina. Medido em percentual.
- BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina. Medido em percentual.
- Sacubitril/Valsartana: Medido em percentual.
- Espironolactona: Medido em percentual
- Furosemida: Medido em percentual.
- Hidroclorotiazida: Medido em percentual.
- Betabloqueador: Medido em percentual.
- AAS: Medido em percentual. Ácido acetilsalicílico.
- Anticoagulante: Medido em percentual.
- Warfarina: Medido em percentual entre os anticoagulantes usados.
- Dabigatran: Medido em percentual entre os anticoagulantes usados.
- Outros: Medido em percentual entre os anticoagulantes usados.
- Terapia de ressincronização cardíaca: Medido em percentual.
- CDI: Cardiodesfibrilador implantável. Medido em percentual.

Realizou-se um estudo descritivo, utilizando-se a média, mediana, valores mínimos e máximos e desvio padrão para as variáveis contínuas e a distribuição da frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar grupos quanto às variáveis categóricas. As análises foram realizadas ao nível de 95% de confiança. $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente

significativo. As análises estatísticas foram realizadas no software JASP®, versão 0.16.3, da Apple Silicon.

A análise dos dados dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco tem aprovação do Comitê de Ética da Instituição envolvida e todos os pacientes assinam consentimento para permitir a utilização de dados para análises científicas.

RESULTADOS

Dos 144 pacientes incluídos nesta análise, 109 pacientes (75,7%) eram do sexo masculino e a idade média no dia em que foram inseridos oficialmente na fila de espera da Central Estadual de Transplantes foi de 46,6 (± 14) anos.

A Tabela 1 resume as variáveis clínicas pré-transplante.

Tabela 1

Variáveis clínicas pré-transplante. Número absoluto e percentual ou média e desvio padrão. N=144 pacientes

Peso médio (kg) (DP)	70,6 ($\pm 14,3$)
Altura média (m) (DP)	1,7 ($\pm 0,09$)
IMC médio (DP)	24,4 ($\pm 4,1$)
DM	20 (13,9%)
Dislipidemia	9 (6,25%)
Ex-Tabagista	33 (23%)
Ex-Etilista (%)	20 (13,9)
Clearance de Creatinina Médio ml/min (DP)	61,2 ($\pm 27,4$)
Cirurgia cardíaca prévia	48 (33,3%)
Classe funcional NYHA III/IV	120 (90,3%)
Etiologia IC	
• Idiopática	38 (26,4%)
• Isquêmica	31 (21,5%)
• Miocardite	16 (11,1%)
• Chagas	13 (9,0%)
• Valvar	9 (6,3%)
• Outras	37 (25,7%)

kg: Quilograma; DP: Desvio Padrão; m: Metros; IMC: Índice de massa corporal; ml: Mililitro; min: minuto; NYHA (New York Heart Association).

Trinta e oito pacientes (26,4%) foram inseridos oficialmente na fila de espera da Central Estadual de Transplantes em estado de prioridade e 19 pacientes (13,2%) apresentavam-se em grave estado de choque relacionado à falência de bomba cardíaca (INTERMACS I/II) quando listados. Três pacientes (2%) foram listados sob suporte circulatório mecânico de curta permanência (ECMO ou bomba centrífuga) como ponte para transplante.

A distribuição do tipo sanguíneo dos receptores está descrita na Tabela 2 e a utilização de fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca pré-transplante, na Tabela 3.

Vinte pacientes (13,9%) estavam submetidos à terapia de ressincronização cardíaca com estimulação elétrica biventricular no momento do transplante cardíaco e 40 pacientes (27,8%) apresentavam desfibrilador implantável.

DISCUSSÃO

O estudo se propôs a avaliar dados pouco explorados e contemporâneos acerca do transplante cardíaco numa instituição quaternária com financiamento público no estado do Rio de Janeiro.

Alguns resultados assemelham-se aos de outros estudos realizados no Brasil nos quais a maioria dos pacientes transplantados era do sexo masculino, acima de 40 anos, com média de idade de aproximadamente 45 anos. O perfil encontrado justifica-se

Tabela 2

Distribuição do tipo sanguíneo dos receptores. Número absoluto e percentual. N=144 pacientes

A	56 (38,8%)
O	54 (37,5%)
B	17 (11,9%)
AB	7 (4,9%)
Não disponível	10 (6,9%)

Tabela 3

Utilização de fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca pré-transplante. Número absoluto e percentual. N=144 pacientes

IECA	41 (28,5%)
BRA	34 (23,6%)
Sacubitril/Valsartana	25 (17,4%)
Espironolactona	115 (79,9%)
Furosemida	132 (91,7%)
Hidroclorotiazida	41 (28,5%)
Betabloqueador	114 (79,2%)
AAS	23 (16%)
Anticoagulante	61 (42,4%)
• Warfarina	57 (93,4%)
• Dabigatrana	2 (3,3%)
• Outros	2 (3,3%)

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina, AAS: ácido acetilsalicílico.

em razão de a idade média e o sexo masculino estarem diretamente relacionados ao número e à intensidade de fatores de risco para doenças cardiovasculares.^(4,19,20)

Como centro quaternário de referência para o cuidado de alta complexidade das

doenças cardiovasculares no Rio de Janeiro e, em sendo o único centro público habilitado para realizar transplante cardíaco no adulto durante a maior parte do período estudado, a população estudada do INC apresenta elevada prevalência de pacientes em prioridade para o transplante (26,4%) e em choque cardiogênico incluindo o uso de suporte circulatório mecânico temporário (15,2%) que evidencia pacientes de maior gravidade clínica pré-transplante.^(15,19)

A ocorrência de cardiopatias isquêmicas como segunda causa mais relatada nesta análise está em consonância com diversos estudos realizados que apontam essa como uma das principais causas de insuficiência cardíaca no Brasil e em todo o mundo.^(18,21) Esperava-se, no entanto, um número mais expressivo de registros de pacientes com doença de Chagas,^(4,22) dado que se trata de uma doença endêmica no país e sabidamente relacionada à ocorrência de insuficiência cardíaca, assim como de outras condições como a doença hipertensiva e a insuficiência cardíaca de etiologia valvar, já que se trata de um centro público quaternário para o cuidado de alta complexidade das doenças cardiovasculares.^(20,19,21) A expressiva proporção de pacientes submetidos ao

transplante cardíaco por conta de miocardite pode estar associada a um viés de referência quaternária. A incongruência sobre a prevalência da doença de Chagas pode estar associada ao fato de que o atendimento inicial desses indivíduos ocorre na atenção primária – cujos registros são escassos e não alcançados pela base de dados deste estudo – de modo que, ao chegar aos níveis de média e alta complexidade da assistência os mesmos já se encontram com um quadro de insuficiência cardíaca avançado, sendo esse seu primeiro registro.⁽²⁰⁾

Os dados corroboram que a maioria dos pacientes estava com terapia medicamentosa otimizada para insuficiência cardíaca anteriormente à cirurgia.

CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes transplantados era do sexo masculino, com idade média inferior a 50 anos, e estava com terapia medicamentosa otimizada para insuficiência cardíaca anteriormente à cirurgia. A cardiomiopatia dilatada e a doença isquêmica crônica do coração foram as principais causas que levaram os pacientes ao transplante cardíaco.

REFERÊNCIAS

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Aug 1;111(2):230–89.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263–421.

3. Rodrigues P, Silva DA. Cardiopulmonary and Heart transplantation: 100 years of history and 40 years of existence. Vol. 23, Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008.
4. Silqueira De Matos S, Carvalho F, Lima Baroni A, Carvalho DV, Couto T, Chianca M, et al. Transplante cardíaco: perfil demográfico e epidemiológico de pacientes em um hospital de grande porte em Belo Horizonte. Vol. 15, remE-Rev. Min. Enferm. 2011.
5. RBT - ABTO [Internet]. [citado em: 2023 Jun 6]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/rbt/>
6. Ano XXV Num. 4 Jan/Dez de 2019 - ABTO [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>
7. Instituto Nacional de Cardiologia [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <https://inc.saude.gov.br/htm/inc.htm>
8. PET - Profissionais de saúde - Equipes credenciadas [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <http://www.transplante.rj.gov.br/Site/Conteudo/Equipes.aspx>
9. Defilippis EM, Sinnenberg L, Reza N, Givertz MM, Kittleson MM, Topkara VK, et al. Trends in US Heart Transplant Waitlist Activity and Volume during the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic. JAMA Cardiol. 2020 Sep 1;5(9):1048-52.
10. Defilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of Covid-19. Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 2048-51.
11. de Miranda Soriano RV, Neto JMR, Finger MA, Santos CC. Covid-19 in heart transplant recipients in São Paulo: A case series. Arq Bras Cardiol. 2021;116(2):1-3.
12. XXVIII - No4 - ABTO [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxviii-no4/>
13. Scolari FL, Hastenteufel LCT, Einsfeld L, Bueno J, Orlandin L, Clausell N, et al. Impact of Covid-19 Infection Among Heart Transplant Recipients: A Southern Brazilian Experience. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 9;9.
14. Madan S, Chan MAG, Saeed O, Hemmige V, Sims DB, Forest SJ, et al. Early Outcomes of Adult Heart Transplantation From Covid-19 Infected Donors. J Am Coll Cardiol. 2023 May.
15. XXVI No 4 - Anual - ABTO [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvi-no-4-anual/>
16. XXVIII - No3 - ABTO [Internet]. [citado em: 2023 Jun 7]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxviii-no3/>
17. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, Hunt SA, Miller JL, Reitz BA, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery [Internet]. 1999 May 1 [citado em: 2023 May 18];117(5):939-51. Disponível em: <http://www.jtcvs.org/article/S0022522399703752/fulltext>
18. Khush K, Cherikh W, Chambers D, al. et. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report-2018. J Heart Lung Transplant. 2018;37:1155-68.
19. Cristina Canuto Santos V, Cristina Cardoso Freitas N, Peres Gargano L, Zampiroli Dias Farmacêutica C, Alvares Teodoro J, Afonso Guerra Júnior Farmacêutico Professor Doutor - A. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde Elaboração: CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM EXCELENCIA EM SAÚDE-CCATES Revisão Técnica.
20. Freitas NCC, Cherchiglia ML, Filho CS, Alvares-Teodoro J, Acurcio F de A, Guerra Junior AA. Dezesesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevivência de Pacientes em Uso de Imunossupressores. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2021 [citado em: 2023 May 27];116(4):744.
21. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;
22. National data - OPTN [Internet]. [citado em: 2023 May 18]. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>

Acalasia: diagnóstico e terapêutica

Achalasia: diagnosis and management

Gerson Domingues

Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Ana Tarasiuk

Residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Correspondência

Gerson Domingues

Av. Ayrton Senna, 1850/sala 224 - Barra da Tijuca
Rio de Janeiro-RJ CEP: 22775-003
E-mail: gersondomingues62@gmail.com

RESUMO

A acalasia é um distúrbio motor do esôfago caracterizado pelo relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. A clínica é variável, porém a maior parte dos pacientes apresenta disfagia para sólidos e líquidos, regurgitação, dor torácica ocasional e perda ponderal. O diagnóstico é feito através de uma clínica compatível, além da manometria esofágica de alta resolução, atual método padrão ouro. Atualmente dispomos de diferentes tratamentos, desde a dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia a Heller e a miotomia endoscópica peroral, cuja escolha deve ser individualizada para cada paciente.

Palavras-chave: acalasia; distúrbio; manometria

ABSTRACT

Achalasia is an esophageal motility disorder characterized by aberrant peristalsis and insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter. The clinical condition is variable, but most patients present with dysphagia for solids and liquids, regurgitation, occasional chest pain and weight loss. The diagnosis consists of a compatible clinic, in addition to high-resolution esophageal manometry, the current gold standard test. Currently, we have different treatments, from pneumatic dilation of the cardia to surgical techniques such as Heller's myotomy and peroral endoscopic myotomy, which must be individualized for each patient.

Keywords: achalasia; disorder; manometry

INTRODUÇÃO

Acalasia (do grego, “falha em relaxar”) é um raro distúrbio motor do esôfago caracterizado pelo relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior (EEI) e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. Sua etiologia é variável, podendo ser primária ou idiopática, ou secundária a doenças que causam anormalidades motoras, como na doença de Chagas. Os sintomas mais comuns desta afecção são a disfagia e a regurgitação, podendo haver, também, dor torácica, perda de peso e redução na qualidade de vida. A fisiopatologia da doença ainda não é completamente compreendida, porém sabe-se que há perda dos neurônios inibitórios do plexo mioentérico no esôfago distal e no EEI, o que leva a um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório. Para o diagnóstico, além

da apresentação clínica compatível, a manometria esofágica de alta resolução é considerada o método padrão ouro. As opções de tratamento atual são variáveis, desde a dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia laparoscópica (MLH) a Heller e, mais recentemente, a miotomia endoscópica peroral (MEPO).

FISIOLOGIA DO ESÔFAGO

O esôfago é um órgão muscular e tubular, composto por três regiões funcionais: o esfíncter esofágico superior (EES), o corpo do esôfago e o EEI. Em pessoas normais, a função motora esofágica consiste nos relaxamentos transitórios dos esfíncteres à deglutição e na atividade peristáltica do corpo, sendo modulada pelo córtex, tronco cerebral, plexos mioentéricos e influências periféricas.⁽¹⁾ A motilidade esofágica tem como função ordenar o trânsito do bolo alimentar da boca ao estômago e proteger o esôfago do suco gástrico.⁽¹⁾ Para executar tal função, o órgão possui uma porção composta de musculatura estriada e outra por musculatura lisa, que serão responsáveis por mecanismos distintos de contração.

A musculatura da parede faríngea e do terço superior do esôfago é composta por *músculo estriado* e, portanto, as ondas peristálticas nessas regiões são controladas por impulsos em fibras nervosas motoras de músculos esqueléticos dos nervos glossofaríngeo e vago, sendo a acetilcolina (ACh) o neurotransmissor envolvido. Nos

dois terços inferiores do esôfago, a musculatura é composta por *músculo liso*, e a sua contração se dá por um mecanismo mais complexo de interação do sistema nervoso central com o plexo neuromuscular intrínseco de Auerbach. Assim, do núcleo motor dorsal do vago saem fibras eferentes pré-ganglionares que fazem sinapses com neurônios inibitórios e excitatórios do plexo de Auerbach. Em circunstâncias normais, a via inibitória é ativada primeiro, liberando seu neurotransmissor, o óxido nítrico (NO), que promove o relaxamento das fibras musculares lisas do esôfago distal e do EEI. Este período de inibição muscular é conhecido como “período de latência”.⁽³⁾

Em uma sequência peristáltica normal, o período de latência é tão maior quanto mais distal for o segmento do esôfago, de tal forma que os segmentos proximais contraem antes dos distais (“gradiente de latência”), gerando a onda peristáltica no sentido crânio-caudal. Ao período de latência, segue-se a contração muscular, que ocorre devido à liberação de ACh pelos neurônios excitatórios do plexo mioentérico, estimulados, também, pelas fibras eferentes do núcleo motor dorsal do vago. Desta forma, a peristalse, bem como o relaxamento transitório do EEI são consequências do equilíbrio entre estímulos excitatório e inibitório.⁽¹⁾

ETIOPATOGENIA

Acalasia é um distúrbio da motilidade esofágica, com distribuição mundial, sem

preferência por sexo ou raça, cuja incidência e prevalência global variam de 0,03 a 1,63 por 100.000 pessoas por ano e 1,8 a 12,6 por 100.000 pessoas por ano, respectivamente.⁽²⁾

Essa afecção pode ser primária ou secundária, tendo, esta última, como etiologia a doença de Chagas.⁽²⁾ O atual dilema clínico da acalasia deve-se principalmente à sua patogênese pouco clara. Diversos estudos heterogêneos provaram que há uma degeneração seletiva das células ganglionares inibitórias do plexo mioentérico de Auerbach presente no corpo do esôfago e no EEI.^(2,3) Dessa maneira, a perda da regulação inibitória provoca um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório, com predomínio da atividade colinérgica, o que leva ao déficit de relaxamento do EEI e à aperistalse pela perda do gradiente de latência ao longo do corpo do esôfago.⁽²⁾

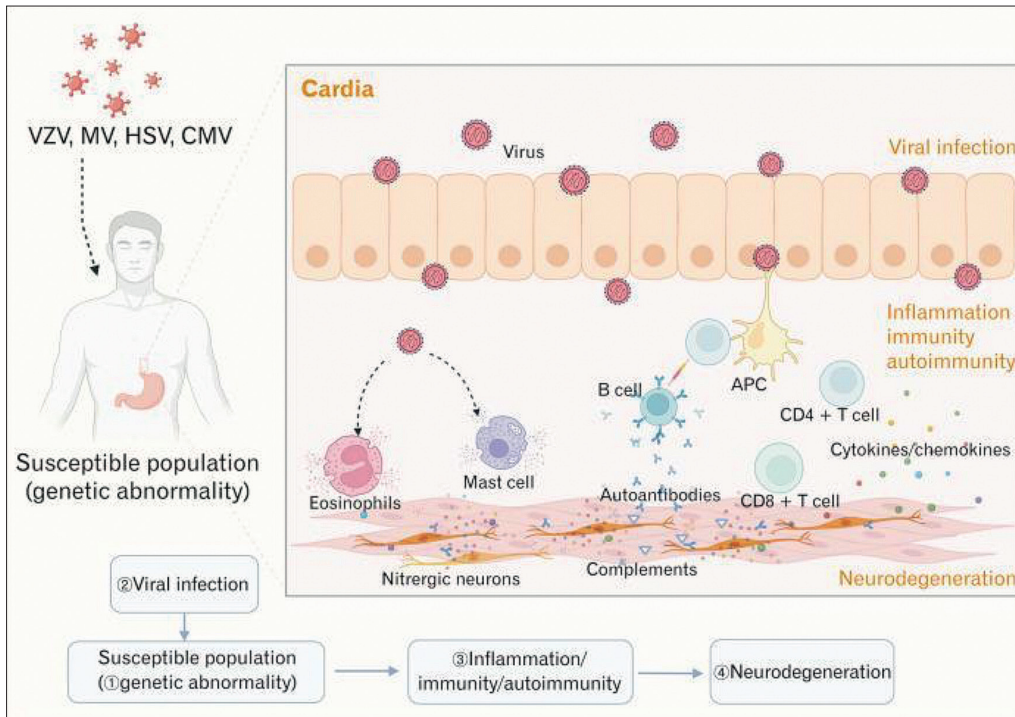
A possível hipótese de patogênese da acalasia envolve diferentes variáveis, como a presença de indivíduos suscetíveis, com antecedentes genéticos e que são afetados por vírus (como *Varicella zoster*, papiloma humano ou *Herpes simplex*) ou mesmo outros fatores ambientais. Assim, é desencadeada uma resposta autoimune que envolve diversos mediadores, como citocinas, quimiocinas, autoanticorpos, complementos e enzimas proteolíticas extracelulares. Da mesma forma, mastócitos, eosinófilos e linfócitos T interagem entre si para mediar a inflamação, causando a degeneração ou perda de neurônios inibitórios do plexo nervoso mioentérico, como ilustrado no

Quadro 1.⁽³⁾ Análises histológicas mostraram infiltração de linfócitos citotóxicos expressando marcadores ativos,⁽¹⁾ todavia alguns estudos não mostraram esta associação em espécimes analisadas, sendo ainda desconhecido o antígeno responsável por desencadear este processo.

Há outras teorias que tentam explicar a etiologia da acalasia idiopática, como a autoimunidade: a presença de anticorpos antineurônios mioentéricos demonstrou que o soro de pacientes com acalasia pode induzir mudanças fenotípicas e funcionais em neurônios mioentéricos, mimetizando a doença,⁽²⁾ fato que não ocorre ao serem usados soros de indivíduos controle (normais) ou com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Um estudo de caso controle combinado incluindo 6.769 pacientes com acalasia e 27.076 controles descobriu que a incidência de doenças autoimunes em pacientes com acalasia era significativamente maior do que nos controles, apoiando a hipótese de que a acalasia tem um componente autoimune.⁽³⁾

QUADRO CLÍNICO

O sintoma cardinal da acalasia é a disfagia, que se dá tanto para alimentos sólidos (91%) quanto para líquidos (85%), além da regurgitação de alimentos leves não digeridos ou saliva.⁽⁵⁾ Dor retroesternal e perda ponderal também são comuns e, de forma menos frequente, pirose e achados respiratórios, como tosse noturna, broncoaspiração e pneumonia.



Quadro 1
Fisiopatologia da
acalasia.⁽²⁾

Os pacientes frequentemente relatam desconforto em queimação retroesternal semelhante à azia típica da doença do refluxo gastroesofágico.⁽²⁾ Isso pode ocorrer devido ao refluxo gastroesofágico ou à irritação direta do revestimento esofágico por alimentos, comprimidos ou produção de lactato por fermentação bacteriana de carboidratos retidos.

Imprescindível ressaltar a perda de qualidade de vida experimentada pelos portadores de acalasia, os quais, quando comparados com pessoas sem a doença, evidenciam maiores limitações físicas, dificuldade no trabalho, maior ansiedade e problemas na vida social.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Endoscopia digestiva alta (EDA), esofagograma baritado e manometria esofágica são três exames bem estabelecidos e frequentemente complementares no estabelecimento do diagnóstico de acalasia.⁽²⁾

Endoscopia digestiva alta (EDA)

Em caso de suspeita clínica de acalasia, a EDA deve ser o primeiro exame a ser realizado, visto que a perda de peso significativa a curto prazo em pacientes idosos com suspeita de acalasia deve alertar os profissionais para a possibilidade de pseudoacalasia. Tal condição pode ser

decorrente de tumores do esôfago e da cárdia; anéis; membranas; estenoses esofágicas e doenças infiltrativas (como linfoma e esofagite eosinofílica).⁽⁵⁾

Os achados endoscópicos dos pacientes portadores de acalasia são muito variáveis. Nos estágios iniciais da doença, a EDA pode ser normal e, em estágios mais avançados, pode-se evidenciar um esôfago dilatado (megaesôfago), sigmoide (dolico-megaesôfago) e até o alimento retido em seu lúmen,⁽³⁾ além de uma maior resistência à passagem do aparelho pela junção esôfago-gástrica (JEG).⁽³⁾

Esofagograma baritado temporizado (EBT)

O estudo radiológico do esôfago é um elemento importante na avaliação diagnóstica desses pacientes. A radiografia simples de tórax já pode trazer alterações suspeitas, como o alargamento do mediastino, nível de ar/líquido no mediastino e alterações pulmonares sugestivas de aspiração crônica. Porém, é o esofagograma baritado temporizado (EBT) que dá informações mais precisas sobre a anatomia e a fisiologia do esôfago.⁽⁶⁾ Neste exame, são administrados cerca de 100ml de contraste baritado ao paciente e, a seguir, são feitas radiografias sequenciais nos minutos 1, 2 e 5 após a ingestão do contraste.⁽⁷⁾ Os achados radiológicos típicos são: esôfago dilatado, afilamento na altura da JEG (aspecto de “bico de pássaro”) e esvaziamento

inadequado do bário, que forma um nível de ar com líquido.⁽⁶⁾ É válido, contudo, ressaltar que um exame normal não exclui o diagnóstico de acalasia inicial.⁽⁶⁾

O EBT pode ter, ainda, valor prognóstico, predizendo falha terapêutica de uma forma mais objetiva. Rohof e col.,⁽⁸⁾ em um estudo com 41 pacientes, determinaram que a altura coluna de bário, no minuto 5, maior que 5cm era considerada como esvaziamento incompleto do esôfago, sendo, portando, um marcador de falência terapêutica.

Manometria esofágica

O exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da acalasia é a manometria esofágica, cujos achados de aperistalse e de relaxamento incompleto ou ausente do EEI, na ausência de obstrução mecânica, confirmam o diagnóstico.⁽²⁾

Todos os sistemas de manometria esofágica têm como objetivo medir a duração e a amplitude dos eventos contráteis do esôfago e de seus esfíncteres. Tais sistemas contêm sensores de pressão em um cateter fino e flexível, que converte a pressão intraluminal em um sinal elétrico.⁽¹⁾ Este sinal é amplificado, gravado e disposto, como ondas, na manometria esofágica convencional (MEC) ou como contornos topográficos coloridos, na manometria esofágica de alta resolução (MEAR).⁽¹⁾

A MEC dispõe de poucos sensores, geralmente de 4 a 8, distribuídos

longitudinalmente, espaçados entre si por 3cm a 5cm.⁽¹⁾ Algumas sondas com 8 sensores apresentam os 4 longitudinais e mais 4 dispostos radialmente. Esse espaçamento entre os sensores impede a análise da atividade motora entre eles, levando à formação de “pontos cegos”.⁽¹⁾ Além disso, na avaliação de pacientes com suspeita de acalasia, pode-se observar que, durante a deglutição, há a contração da musculatura longitudinal do esôfago, que promove um encurtamento do órgão e, por conseguinte, o deslocamento cefálico dos esfíncteres, que passam a não mais pressionarem os sensores, dando a falsa impressão de relaxamento, conhecida como “pseudorrelaxamento”.⁽¹⁾ Por ter poucos sensores, o estudo do esôfago deve ser segmentado, analisando-se, de forma separada, o EEI, o corpo e o EES, o que faz com que a sonda tenha que ser constantemente reposicionada.⁽¹⁾

O conceito de “alta resolução” foi introduzido por Ray Clouse,⁽⁹⁾ que desenvolveu um cateter com sensores a cada centímetro, totalizando até 36 sensores, o que permitiu, pela primeira vez, um panorama completo da função motora do esôfago, tornando possível a monitoração contínua da pressão intraluminal por toda a extensão do órgão, eliminando os “pontos cegos” de pressão, existentes na MEC.⁽⁹⁾

À manometria de alta resolução, Ray Clouse e col.⁽⁹⁾ associaram a disposição topográfica da pressão (DTP), em um formato tridimensional: no eixo X está a localização

anatômica; no Y, o tempo e no Z, a amplitude.⁽⁹⁾ Após, cores foram atribuídas às pressões, com cores frias correspondendo a pressões menores e cores quentes, a pressões mais elevadas. Desta forma, a amplitude pressórica foi convertida em um espectro colorimétrico onde pontos isobáricos têm a mesma cor.^(9,10) Por fim, os dados foram plotados em um formato colorido bidimensional, cujo eixo X corresponde ao tempo, o Y à posição anatômica e as cores às pressões.^(9,10) A criação deste espectro colorimétrico, também conhecido como “contornos isobáricos” ou “*Clouse plots*”, permitiu a melhor visualização das variações de pressão da contração esofágica, tornando o aprendizado mais intuitivo e prático, tanto para profissionais com experiência em motilidade, como para iniciantes (Figura 1).^(11,12)

Além disso, Roman e col.⁽¹³⁾ realizaram um estudo randomizado no qual 124 pacientes foram submetidos à manometria convencional e 123 pacientes foram submetidos à topografia de pressão esofágica para determinar a acurácia diagnóstica na disfagia inexplicada. Este estudo relatou maior rendimento no diagnóstico de acalasia (26% vs 12%) e maior grau de confirmação diagnóstica no acompanhamento (89% vs 81%) com topografia de pressão esofágica em comparação com a MEC, respectivamente. Da mesma forma, estudos adicionais apoiaram altas taxas de concordância inter e intra-avaliadores para acalasia.⁽¹³⁾

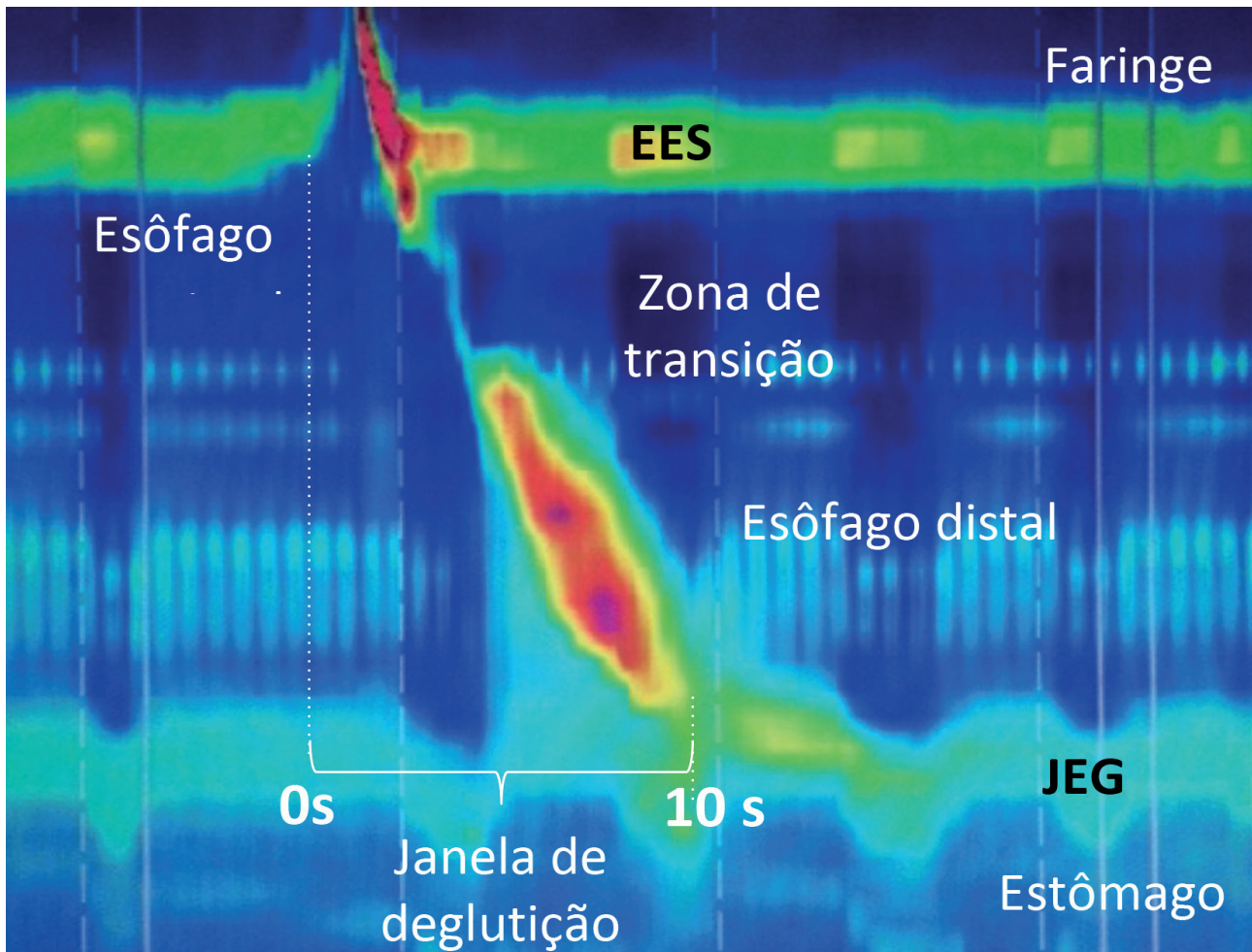


Figura 1

Espectro colorimétrico de uma onda peristáltica normal. Notam-se duas zonas de alta pressão, que correspondem ao esfíncter esofágico superior (EES) e à junção esôfago-gástrica (JEG). Entre o EES e a JEG, percebemos a onda peristáltica ocorrendo no sentido crânio-caudal, conforme o gradiente de latência. Os sensores de pressão estão dispostos da hipofaringe ao estômago, permitindo a delimitação espacial de todo o esôfago. A janela de deglutição corresponde aos 10 segundos que se seguem à abertura do EES ou ao período de abertura do EES até o fim da contração peristáltica (nos casos em que há peristalse).

Uma vantagem adicional do método é o fato de não ser mais necessário o reposicionamento da sonda durante o exame. Na MEAR, todas as estruturas são estudadas de uma só vez, já que os sensores contemplam desde o EES até a JEG, reduzindo, consideravelmente, o tempo de exame e o desconforto do paciente durante sua execução.⁽¹⁰⁾

Com a adoção da alta resolução e da DTP colorimétrica, chamadas de MEAR, fez-se necessária uma nova classificação da motilidade esofágica, diferente daquela usada para sistemas de MEC. Desta forma, Pandolfino e col.⁽¹⁴⁾ caracterizaram as diversas nuances da motilidade esofágica de 75 voluntários normais e de 400 pacientes com

distúrbios motores do esôfago, sob a ótica da alta resolução e, em 2008, publicaram uma nova classificação dos distúrbios motores do esôfago, chamada de Classificação de Chicago (CC).⁽¹⁵⁾

Os principais parâmetros da MEAR relevantes para o diagnóstico da acalasia são os que se seguem:

Estudo da junção esôfago-gástrica (JEG)

A JEG é composta pelo EEI e pela crura diafragmática (CD), não sendo a pressão exercida por esta última influenciada e inibida pela deglutição. Assim, salvo nos pacientes que possuem hérnia de hiato, o que é medido, objetivamente, é a função da JEG e não apenas o relaxamento do EEI.

Como dito anteriormente, devido à contração da musculatura esofágica longitudinal, há um encurtamento do esôfago durante a deglutição, o que promove o deslocamento cranial do EEI, que pode variar de 2 a 9 centímetros. Tal deslocamento

proximal faz com que o EEI deixe de impressionar o sensor da sonda de manometria convencional, gerando a falsa sensação de relaxamento do esfíncter. Este evento pode contribuir para o subdiagnóstico da acalasia.⁽¹⁶⁾ Desta forma, a medida pontual do *nadir* de pressão do EEI observada pela MEC é pouco sensível para a detecção de anormalidades no relaxamento da JEG.⁽¹⁶⁾

Com o advento da MEAR, uma nova medida para o estudo da JEG foi desenvolvida, a pressão integrada de relaxamento (PIR). Este parâmetro é definido como a mediana dos menores valores pressóricos da JEG acumulados em 4 segundos, contínuos ou não, durante a janela de relaxamento da deglutição. Esta última se inicia com a abertura do EES e vai até o fim da contração peristáltica ou, nos casos de aperistalse, dura 10 segundos.⁽¹⁶⁾

A Tabela 1, adaptada de Ghosh e col.⁽²⁰⁾ por Kahrilas e col.,⁽¹⁷⁾ mostra que há ganho na acurácia diagnóstica do déficit de relaxamento quando comparamos a PIR com o *nadir* de pressão.⁽²⁰⁾

Tabela 1

Correlação entre as medidas pressóricas e acurácia diagnóstica.

Relaxamento da JEG	Sensibilidade para acalasia (%)	Falso positivo (%)	Falso negativo (%)
<i>Nadir</i> de pressão pela MEC (≥ 7 mmHg)	52	0	48
<i>Nadir</i> de pressão na MEAR (≥ 10 mmHg)	69	0	31
PIR (≥ 15 mmHg)	97	0	3

CLASSIFICAÇÃO DA ACALASIA EM SUBTIPOS

Como dito anteriormente, o diagnóstico da acalasia se dá pelo relaxamento incompleto ou ausente do EEI. Atualmente sabemos que o corpo esofágico pode apresentar diferentes padrões motores classificando a doença em três subtipos (Figura 2):

- Subtipo I (acalasia clássica), ausência de pressurização distal > 30 mmHg em mais de 8 das 10 deglutições;
- Subtipo II, pressurização pan-esofágica > 30 mmHg em pelo menos 2 das 10 deglutições;

- Subtipo III (acalasia espástica), 2 ou mais contrações distais prematuras.

Essa classificação foi criada com o objetivo de diferenciar as características patogênicas e prever a resposta à terapia de cada uma delas.

Cada subtipo difere em prevalência e grau de dilatação esofágica. Algumas evidências observacionais atuais demonstram que pode haver mudanças nos subtipos da doença entre os pacientes.⁽²⁾

Desta forma, com a MEAR, o diagnóstico de acalasia está estabelecido com a elevação da PIR, associada a alterações da peristalse.

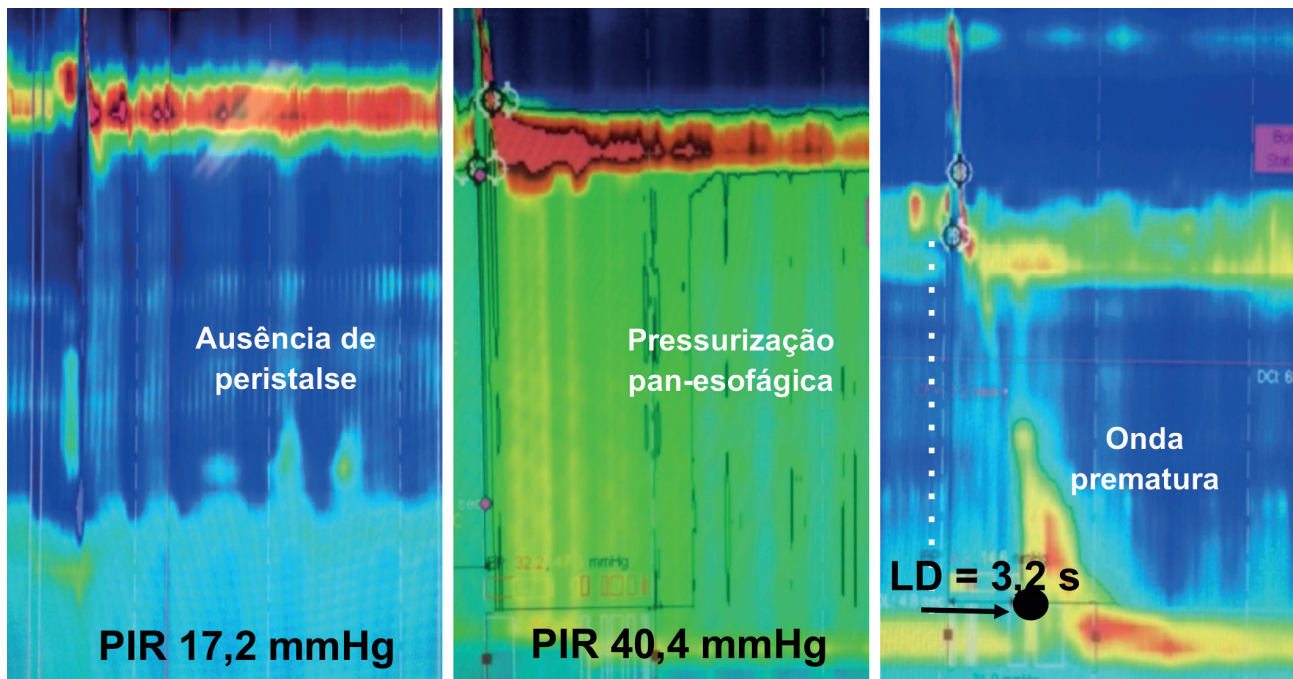


Figura 2

Padrões manométricos dos subtipos da acalasia. Tipo 1 - aperistalse do corpo; tipo II - pressurização pan-esofágica; tipo III - onda prematura no esôfago distal (LD < 4,5s).

TRATAMENTO

O objetivo primário no tratamento da acalasia é aliviar a obstrução funcional ao trânsito do esôfago, facilitando, assim, o esvaziamento do órgão.⁽⁶⁾ Existem cinco modalidades terapêuticas bem estabelecidas: o tratamento farmacológico, a denervação química pela injeção de toxina botulínica (ITB), a dilatação pneumática da cárdia (DPC), a miotomia laparoscópica a Heller (MLH) e, mais recentemente, a miotomia endoscópica peroral (MEPO).⁽⁶⁾

Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica é a opção de tratamento menos eficaz na acalasia,⁽²⁾ com taxa de resposta extremamente variável, indo de 0% a 75%.⁽²⁸⁾ Está baseada em substâncias que levam ao relaxamento da musculatura lisa, como bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina – 10mg a 30mg, administrada 30 a 45 minutos antes das refeições), nitratos (dinitrato de isossorbida – 5mg a 10mg, administrados 15 minutos antes das refeições) e inibidores da 5-fosfodiesterase.⁽²⁶⁾

Os relaxantes da musculatura lisa são fármacos que reduzem a pressão do EEI, levando a um alívio temporário da disfagia.⁽²⁶⁾ Os nitratos agem aumentando a concentração de NO nas células da musculatura lisa, ativando a guanilato ciclase, com subsequente aumento na síntese de GMP (monofosfato de guanosina) cíclico. O GMP cíclico leva à desfosforilação da cadeia leve da miosina e, por conseguinte,

à inibição da contração. Logo, o NO age como um neurotransmissor inibidor não adrenérgico/não colinérgico.⁽²⁶⁾

Os bloqueadores de canais de cálcio, por sua vez, agem bloqueando a ação do cálcio, o qual é fundamental para a contração da musculatura lisa.⁽²⁶⁾ Os nitratos, quando comparados aos bloqueadores do canal de cálcio, levam menos tempo para atingir seu efeito máximo (3 a 27 minutos *vs* 30 a 120 minutos) e têm um índice de melhora dos sintomas maior (53% a 87% *vs* 0% a 75%). Todavia, os nitratos causam muitos efeitos colaterais, como cefaleia, náusea e vômitos, eritema, hipotensão postural, o que, muitas vezes, faz com que o uso da nifedipina seja preferido.

O uso do sildenafil, um inibidor da 5-fosfodiesterase, como tratamento para acalasia, é mais recente. A 5-fosfodiesterase atua degradando o GMP cíclico, logo, ao inibir esta enzima, o sildenafil permite um acúmulo de GMPc na célula, o que leva ao relaxamento da musculatura lisa.⁽²⁷⁾ Borlototti e col.⁽²⁸⁾ em um estudo duplo-cego, randomizado, mostraram que o uso de 50mg de sildenafil levava à redução do tônus do EEI, da pressão residual e da amplitude das ondas.⁽²⁷⁾ No entanto, alguns fatores limitam o uso destes agentes como tratamentos definitivos: curta duração de ação (menos de 60 minutos), melhora limitada dos sintomas, queda da eficácia ao longo do tempo, efeitos colaterais importantes, como hipotensão, cefaleia, tonteados, edema periférico, eventos cardiovasculares.

A ação dos fármacos é curta, entre 30 e 120 minutos, o que requer múltiplas doses diárias, gerando uma taxa de efeito colateral elevada, com 30% dos pacientes apresentando cefaleia, hipotensão e/ou edema de membros inferiores.^(2,28) Desta forma, o tratamento farmacológico é reservado somente para aqueles que não têm condições clínicas de serem submetidos a procedimentos invasivos ou que se recusam a submeter-se a tais procedimentos.⁽²⁸⁾

Tratamento endoscópico

O manejo endoscópico da acalasia é uma opção bem estabelecida e dispõe de três modalidades: ITB, DPC e MEPO.⁽⁶⁾

Injeção de toxina botulínica (ITB)

A toxina botulínica é um potente inibidor da liberação de ACh na fenda sináptica, levando a uma paralisia temporária da musculatura do EEI. Este procedimento inibe o componente neurogênico da pressão do EEI, não inibindo, porém, o componente miogênico. O protocolo padrão para injeção endoscópica de toxina botulínica consiste na injeção de 100 unidades de toxina botulínica nos quatro quadrantes, 1cm acima da JEG.⁽²⁹⁾ Nenhum aumento de eficácia foi demonstrado com doses maiores.

É um procedimento considerado muito seguro, e eventos adversos sérios, como mediastinite ou reações alérgicas, são extremamente raros.⁽²⁾

Uma revisão sistemática da literatura e metanálise observou o desfecho clínico de 730 pacientes com acalasia e tratados com ITB.⁽²²⁾ O sucesso foi definido como Eckardt ≤ 3 , que foi atingido em 77% num seguimento de 1 a 6 meses. A pressão do EEI também teve uma redução de 38,2 mmHg para 22,3 mmHg após ITB, sem evidência de desenvolvimento de doença do refluxo.

Outra revisão analisou a resposta inicial e encontrou um resultado de 75%, com mais de 50% dos pacientes recaindo e necessitando de novas aplicações entre 6 a 24 meses,⁽²⁹⁾ sendo então a durabilidade da resposta clínica a sua principal limitação. A toxina botulínica pode fornecer resultados eficazes de tratamento inicial com eficácia apenas ligeiramente inferior em comparação com a miotomia; no entanto, esse benefício do tratamento se dissipa rapidamente com o tempo, tornando-o uma intervenção abaixo do ideal para pacientes com expectativa de vida razoável e adequados para intervenções endoscópicas ou cirúrgicas.⁽²²⁾

Os principais preditores de má resposta são a ausência de resposta sintomática inicial satisfatória e pressão do EEI ≥ 18 mmHg à MEC após o procedimento.

Além da resposta limitada, a injeção repetida de toxina botulínica resulta em fibrose entre as camadas mucosa e muscular, o que dificulta, posteriormente, a realização da miotomia laparoscópica a Heller (MLH). Em pacientes com ITB prévia, é mais difícil delimitar os planos anatômicos

durante a MLH (delimitação possível em 100% dos pacientes virgens de tratamento endoscópico e em 25% dos pacientes com ITB prévia), o que aumenta a taxa de perfuração esofágica (0% *vs* 50%), aumenta o tempo de permanência no hospital após o procedimento (26 dias *vs* 72 dias) e reduz a resposta clínica (87% *vs* 50%).⁽³¹⁾

Em 2014, uma revisão Cochrane de sete trabalhos randomizados e controlados, comparando ITB com a DPC, incluiu 178 pacientes e mostrou que não houve diferença na remissão dos sintomas e na pressão do EEI entre os dois grupos, no primeiro mês após os procedimentos. Todavia, 6 e 12 meses após, o índice de remissão dos sintomas foi menor no grupo ITB, quando comparado ao grupo DPC (52% *vs* 81%, $p = 0,0015$ e 36,5% *vs* 73%, $p = 0,0002$).⁽³²⁾ Assim, a injeção de toxina botulínica raramente deve ser usada como terapia de primeira linha para acalasia e é reservada principalmente para pacientes que não são candidatos à terapia definitiva.

Dilatação pneumática da cárdia (DPC)

Por muitos anos, a dilatação pneumática endoscópica foi o tratamento de escolha, levando ao sucesso terapêutico em 70% a 80% dos casos.⁽³³⁾ Embora a miotomia cirúrgica tenha uma taxa de resposta maior que uma única dilatação pneumática, parece que uma série de dilatações é uma alternativa razoável à cirurgia. Um estudo randomizado comparou esse tipo

de estratégia, dilatações graduadas *versus* miotomia cirúrgica, constatando ser de eficácia semelhante.⁽³³⁾

Não há um protocolo definido, mundialmente, que padronize o número de dilatações e o intervalo entre elas, mas é bem estabelecido o fato de que as dilatações devem começar com o balão de menor diâmetro.⁽³³⁾

A resposta à terapia pode estar relacionada a alguns parâmetros clínicos pré-procedimento, como a idade (favorável se acima de 45 anos), sexo (mais favorável entre mulheres do que em homens), diâmetro esofágico (inversamente relacionado à resposta) e subtipo de acalasia (tipo II melhor que I e III).⁽²⁵⁾

A complicação mais grave associada à DPC é a perfuração esofágica, com uma taxa média global em mãos experientes (mais de 100 pacientes tratados) de 1,9% (variação de 0% a 16%).⁽⁴²⁾ Outro evento adverso perioperatório é o sangramento que necessita de intervenção, sendo este menos comum que a perfuração.

É importante destacar que a necessidade de mais de uma dilatação não indica falha terapêutica, uma vez que a dilatação “sob demanda” é, atualmente, aceita como uma abordagem possível na acalasia, tendo uma taxa de sucesso que varia de 89% a 93%. No entanto, pacientes com um resultado ruim ou recorrência rápida da disfagia provavelmente não responderão a dilatações adicionais.

Miotomia endoscópica peroral (MEPO)

Recentemente, a MEPO, um procedimento endoscópico minimamente invasivo que consiste na criação de um túnel submucoso seguida da miotomia da camada muscular circular interna (Figura 3), tem mostrado resultados promissores.⁽³⁴⁾ A realização das primeiras miotomias endoscópicas, em humanos, se deu em 2010, por Haruhiro Inoue, no Showa University Northern Yokohama Hospital, no Japão.⁽³⁴⁾

O procedimento resultou em melhora significativa do escore de Eckardt em todos os 17 pacientes (média de 10 para 1,3) e em queda da pressão basal do EEI (média de 52,4 mmHg para 19,9 mmHg). Em 2016, uma metanálise incluiu 36 estudos, com 2.373 pacientes submetidos à MEPO, e evidenciou uma taxa de sucesso clínico (escore de Eckardt ≤ 3) de 98%.⁽³⁵⁾

Em nova metanálise, com cerca de 7.000 pacientes, incluindo mais de 70 estudos coorte, a MEPO se mostrou mais efetiva em comparação à miotomia endoscópica a Heller, melhorando a disfagia em 12 meses (93,5% vs 91%) e em 14 meses (92,7% vs 90,0%).⁽³⁵⁾

Uma das áreas mais comumente utilizadas na acalasia para MEPO tem sido seu uso na acalasia tipo III. Pacientes com acalasia tipo III apresentam contratilidade obstrutiva do esôfago distal e observou-se que apresentam menor resposta às terapias disruptivas do EEI (miotomia de Heller ou dilatação pneumática – DP, em inglês) do que aqueles com acalasia tipo I ou tipo II. Um benefício do MEPO envolve o fato de que o comprimento da miotomia pode ser adaptado com o potencial de incluir o comprimento de todo o músculo liso do esôfago, se necessário. Esse comprimento

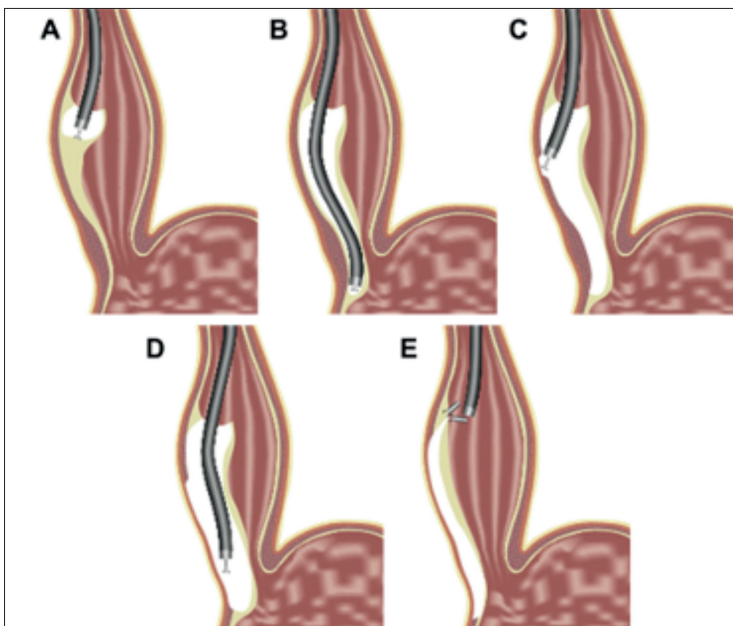


Figura 3

Técnica da MEPO. (A) Depois da injeção de submucosa com salina, a mucosotomia é realizada e a dissecção do túnel da submucosa é iniciada. (B) A dissecção da submucosa é estendida até a cárdia. (C) Iniciada a miotomia e dissecada a camada muscular circular. (D) Estendida a miotomia até a muscular da cárdia por aproximadamente 2cm. (E) Fechamento da mucosotomia com o uso de cliques endoscópicos.

pode ser adaptado aos achados do comprimento do segmento espástico observado na manometria esofágica de alta resolução.⁽²²⁾

Uma revisão sistemática e metanálise de 2017 observou que para 116 pacientes estudados com acalasia tipo III, a taxa ponderada do conjunto para sucesso clínico da MEPO foi de 92%. Um estudo de 2017 relatou os resultados de 32 pacientes com acalasia tipo III submetidos à MEPO em um único centro. Após um acompanhamento médio de 27 meses, 90,6% dos pacientes alcançaram alívio dos sintomas, com média de ES pré-tratamento de 7,2 e pós-tratamento de 1,4 ($P < 0,001$).⁽²⁸⁾

Em contrapartida, houve maior incidência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na MEPO.⁽³⁶⁾ A DRGE é o principal evento adverso da MEPO, também presente na miotomia a Heller, sendo um assunto conflitante, com prevalência de 20% a 57% em alguns estudos. As comorbidades em que se tem consenso de serem contraindicação ao procedimento seriam: doença pulmonar grave; coagulopatia significativa; ablação, mucosectomia ou dissecação de submucosa no esôfago, e radiação torácica prévia.

As principais complicações do procedimento foram enfisema subcutâneo (7,5%), pneumoperitônio (6,8%) e sintomas de refluxo gastroesofágico (8,5%) e sangramento (0,2%).⁽²⁷⁾ A MEPO tem sido interpretada como uma mudança de paradigma no tratamento da acalasia, sendo essencialmente um procedimento endoscópico com a conveniência de ser menos invasivo, e se

mostrando ser igualmente eficaz à miotomia cirúrgica já testada por tantos anos.

O primeiro estudo a analisar o valor preditivo dos subtipos de acalasia à resposta clínica foi o conduzido por Pandolfino e col.⁽¹⁸⁾ Foram avaliados, retrospectivamente, 1.000 manometrias esofágicas de alta resolução. Destas, 83 tiveram o diagnóstico de acalasia. A distribuição entre os subtipos e a resposta clínica foi a que se segue: 7/16 (44%) subtipo I; 38/46 (83%) subtipo II e 2/21 (9%) subtipo III. Diversos tratamentos foram avaliados, como injeção de toxina botulínica (ITB), dilatação pneumática da cárdia (DPC) e miotomia laparoscópica a Heller (MLH). Os autores concluíram, então, serem os subtipos de acalasia importantes preditores de resposta clínica, tendo o subtipo II maior probabilidade de resposta a qualquer tratamento e o tipo III, menor.⁽¹⁸⁾

Pratrap e col.⁽²¹⁾ conduziram um estudo prospectivo e avaliaram a resposta clínica somente ao tratamento endoscópico de DPC em pacientes com acalasia. A distribuição entre os subtipos e a resposta ao tratamento são os que se seguem: 14/22 (63%) subtipo I; 18/20 (90%) subtipo II e 1/3 (33%) subtipo III. Aqui, também, o critério considerado como resposta positiva ao tratamento foi o relato subjetivo de melhora do paciente. Os autores concluíram que o tipo II apresentava melhor resposta clínica à DPC.⁽²¹⁾

Em um estudo prospectivo na população chinesa, analisou-se diversos tratamentos para acalasia, como ITB, DPC e MLH, cuja

resposta foi a que se segue: 5/21 (24%) subtipo I; 22/34 (65%) subtipo II e 0/4 (0%) subtipo III. O grupo concluiu que o tipo II é o que apresenta a melhor resposta clínica aos tratamentos.⁽²³⁾

Lee, J.Y e col.⁽³⁴⁾ analisaram, retrospectivamente, pacientes com acalasia usando a MEC e a MEAR. Os tratamentos aos quais cada paciente foi submetido variaram e, muitas vezes, o mesmo paciente passou por duas modalidades terapêuticas. Os dados de boa resposta clínica são: 10/16 (63%) subtipo I; 14/20 (70%) subtipo II; 5/5 (100%) subtipo III. Todos os pacientes do subtipo III foram tratados somente com bloqueadores do canal de cálcio, todos com boa resposta clínica. Os autores concluíram que, talvez, o subtipo III possa se tratar de uma outra entidade clínica.

Em estudo prospectivo, com uso exclusivo de MEAR, foi avaliada a resposta à DPC de 25 pacientes com acalasia. A taxa de resposta entre os subtipos foi a que se segue: 6/6 (100%) subtipo I; 15/15 (100%) subtipo II e 3/4 (66%) subtipo III. Apesar do número pequeno de pacientes, os autores concluíram que a DPC é um bom tratamento de primeira linha para acalasia, tendo o tipo III tendência a uma pior resposta terapêutica. Entretanto, o *p* valor de resposta entre os grupos não foi mostrado. Além disso, foi observado que há dois preditores de resposta clínica à DPC ($p < 0,05$): idade avançada e pressão residual do EEI menor do que 15 mmHg, após a DPC.⁽²²⁾

Greene e col.⁽¹⁹⁾ publicaram um estudo retrospectivo avaliando a resposta entre os três subtipos à miotomia (laparoscópica ou endoscópica). Todos os subtipos foram classificados usando a MEAR e o resultado é o que se segue: 8/10 (80%) subtipo I; 28/30 (93%) subtipo II; 8/9 (89%) subtipo III. Os autores concluíram que não houve diferença de resposta clínica entre os subtipos.

Em um estudo retrospectivo foi avaliada a resposta à miotomia laparoscópica a Heller (MLH) entre os três subtipos: 12/13 (92%) subtipo I; 53/54 (98%) subtipo II e 5/5 (100%) subtipo III. Os autores concluíram que não houve diferença de resposta entre os subtipos manométricos.⁽²³⁾

Salvador e col.⁽²⁴⁾ avaliaram, retrospectivamente, a resposta à MLH dos pacientes com acalasia. Dos 246 pacientes incluídos no estudo, apresentaram resposta clínica ao tratamento 82 dos 96 com subtipo I (85%), 121 dos 127 com subtipo II (95%) e 16 dos 23 com subtipo III (69%). O grupo concluiu, então, que os pacientes com subtipo II apresentavam a melhor resposta ao tratamento cirúrgico de MLH.⁽²⁴⁾

Rohof e col.⁽²⁵⁾ também se propuseram a avaliar o desfecho clínico entre os subtipos de acalasia. Dos pacientes incluídos no estudo, apresentaram boa resposta 36 dos 44 com subtipo I (81%), 110 dos 114 com subtipo II (96%) e 12 dos 18 com subtipo III (66%). Como conclusão, um percentual maior de pacientes com subtipo II apresentou resposta clínica aos tratamentos propostos.⁽²⁵⁾

Tratamento cirúrgico

Com o advento da cirurgia laparoscópica minimamente invasiva, a miotomia cirúrgica evoluiu, tornando-se um dos tratamentos mais eficazes para a acalasia.⁽³⁰⁾ A técnica consiste na incisão longitudinal das camadas musculares interna e externa não só da região do EEI, mas de forma estendida pelo esôfago distal por 5cm a 7cm e, distalmente, na parede gástrica por 2cm a 3cm.⁽³⁰⁾

À miotomia, foi combinada a fundoplicatura para evitar a ocorrência de refluxo no pós-operatório. Entre as possíveis técnicas de fundoplicatura temos a parcial anterior, (“à Dor”) ou posterior (de Toupet). Em um estudo randomizado e controlado, Richards e col mostraram que os sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser reduzidos de 47,6% para 9,1% com a adição da fundoplicatura anterior à miotomia cirúrgica.⁽³⁷⁾ A fundoplicatura parcial tem sido preferida à total, à Nissen, pois esta última apresenta uma taxa maior de disfagia, no pós-operatório (2,8% vs 15%, p = 0,001).⁽³²⁾

Os resultados, a longo prazo, têm sido muito bons, com taxa de alívio de sintomas entre 90% a 93%,⁽³³⁾ o que faz com que a MLH seja considerada um tratamento de primeira linha para a acalasia, mesmo em pacientes com esôfago sigmoide.^(6,33)

Em 2011, um estudo prospectivo randomizado comparou a dilatação pneumática com a miotomia cirúrgica. Os dois tratamentos tiveram resultados comparáveis, quando permitida a repetição da dilatação por até 3 vezes, num prazo de 2 anos.⁽³³⁾

Em uma metanálise publicada em 2018 comparando POEM e miotomia a Heller, 53 relataram dados sobre MLH (5.834 pacientes) e 21 artigos examinaram MEPO (1.958 pacientes). As probabilidades previstas de melhora da disfagia aos 12 meses foram de 93,5% para MEPO e de 91,0% para MLH (P = 0,01), e aos 24 meses foram de 92,7% para MEPO e de 90,0% para MLH (P = 0,01).⁽²⁹⁾ Entretanto, os pacientes submetidos à MEPO tiveram maior probabilidade de desenvolver sintomas de DRGE evidenciada por esofagite erosiva ou por monitoramento de pH. Assim, os resultados a curto prazo mostram que a MEPO é mais eficaz que a MLH no alívio da disfagia, mas está associada a uma incidência muito elevada de refluxo patológico.⁽²⁹⁾

O esôfago bastante dilatado ou o sigmoide são considerados marcadores de doença avançada, associados a doença não tratada ou a falha terapêutica.⁽⁶⁾ Nestes pacientes, a esofagectomia é considerada o tratamento definitivo, contudo esta opção tem elevada morbidade e mortalidade. Alguns estudos têm mostrado bons resultados da MLH em pacientes com dolicoesôfago, o que sugere que a esofagectomia deve ser reservada para casos de falha da cardiomiectomia cirúrgica ou, até mesmo, de falha após DPC ou MEPO.⁽⁶⁾

Recentemente, a miotomia a Heller robótica assistida (MHRA) parece oferecer desfechos clínicos semelhantes aos da MLH, com uma taxa menor de complicações intraoperatórias, todavia seu alto

custo ainda é um fator limitante para a disseminação da técnica.

SEGUIMENTO CLÍNICO

O seguimento desses pacientes, após o tratamento, não é padronizado, não havendo uma definição universal de falha terapêutica.⁽⁶⁾ A melhora dos sintomas é o parâmetro mais relevante para definir se um tratamento foi eficaz ou não. Devido a isto, diversos escores clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar a resposta à terapêutica instituída.⁽⁶⁾

Um dos escores mais usados, mundialmente, é o escore de Eckardt (EE). Este escore atribui uma pontuação para os quatro principais sintomas/sinais da acalasia: disfagia, regurgitação, dor torácica e emagrecimento (Tabela 2).⁽³³⁾ No caso dos sintomas, a pontuação se dá da seguinte forma: caso eles estejam ausentes, 0; raros, 1; diários, 2 ou

presentes em todas as refeições, 3. Ausência de emagrecimento, 0; perda menor que 5 kg, 1; perda entre 5 e 10 kg, 2 e perda maior que 10 kg, 3.⁽³³⁾ Um EE menor ou igual a 3 indica resposta à terapia, um escore maior do que 3 aponta para falha terapêutica.

O risco de carcinoma espinocelular do esôfago aumenta significativamente na acalasia, e a taxa de incidência estimada é de aproximadamente 1 caso de câncer por 300 pacientes-ano, o que representa uma taxa de risco de 28 para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago.⁽²⁾ No entanto, até hoje não há consenso sobre o rastreio de displasia nos pacientes com acalasia. As diretrizes mais recentes da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal relatam que as estratégias de vigilância não conseguiram demonstrar melhora na sobrevida e não podem ser recomendadas com base nas evidências atuais.⁽²²⁾

Tabela 2

Escore de Eckardt

	Perda de peso (kg)	Disfagia	Regurgitação	Dor retroesternal
0	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	< 5	Ocasional	Ocasional	Ocasional
2	5 – 10	Diária	Diária	Diária
3	>10	Toda refeição	Toda refeição	Toda refeição

Escore de Eckardt	Implicação clínica
0 – 1	Remissão
2 – 3	Remissão
4 – 6	Falha terapêutica
>6	Falha terapêutica

CONCLUSÃO

A acalasia é uma doença degenerativa, de fisiopatologia incerta, e que gera um relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. Sua etiologia é variável, podendo ser primária ou secundária a doenças motoras, como a doença de Chagas. O diagnóstico é feito através de uma clínica compatível, além da manometria esofágica de alta resolução, atual método padrão ouro. As opções de tratamento atual são variáveis, desde a

dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia a Heller e a miotomia endoscópica peroral. A escolha do tratamento deve ser individualizada para cada paciente, levando em consideração o seu subtipo e fatores de risco. O seguimento após a terapêutica não é padronizado, sendo até hoje um grande desafio ao especialista. Os escores clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar a resposta à terapêutica instituída, entretanto ainda faltam outros parâmetros para melhor acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):99-133.
2. Jia X, Chen S, Zhuang Q, Tan N, Zhang M, Cui Y, Wang J, Xing X, Xiao Y. Achalasia: The Current Clinical Dilemma and Possible Pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023 Apr 30;29(2):145-155. doi: 10.5056/jnm22176. PMID: 37019860; PMCID: PMC10083112.
3. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020 Sep;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731. PMID: 32773454; PMCID: PMC9896940.
4. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med.* 1987;82(3):439-46.
5. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018;31(9).
6. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(2):251-6.
7. Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE. Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with long-standing achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):49-55.
8. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 1):G677-84.
9. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2720-30
10. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(7):e271-6.
11. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution esophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut.* 2012;61(6):798-803.

12. Roman S, Huot L, Zerbib F, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(3):372–80.
13. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):27-37
14. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):627-35.
15. Richter JE. High-resolution manometry in diagnosis and treatment of achalasia: help or hype. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(12):420.
16. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(4):G878-85.
17. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):981-7.
18. Bortolotti M, Coccia G, Brunelli F, Sarti P, Mazza M, Bagnato F, et al. Isosorbide dinitrate or nifedipine: which is preferable in the medical therapy of achalasia? *Ital J Gastroenterol*. 1994;26(8):379-82.
19. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391-6.
20. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2000;118(2):253-7.
21. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1410-5
22. Comitê de Padrões de Prática ASGE; Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. O papel da endoscopia no esôfago de Barrett e outras condições pré-malignas do esôfago . *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (6):1087-94.
23. Patti MG, Feo CV, Arcerito M, De Pinto M, Tamburini A, Diener U, et al. Effects of previous treatment on results of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Dig Dis Sci*. 1999;44(11):2270-6.
24. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-16.
25. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016 May;65(5):732-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310602. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26614104.
26. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265-71.
27. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(12):1059-68.
28. Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Ismail A, Chen YI, Chavez YH, Bukhari M, Nollan R, Ismail MK, Onimaru M, Balassone V, Sharata A, Swanstrom L, Inoue H, Repici A, Khashab MA. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):35-44. doi: 10.1007/s10620-016-4373-1. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27858325.
29. Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018;267:451-60.
30. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009;249(1):45-57.

31. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2004;240(3):405-12; discussion 12-5.
 32. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg.* 2008;248(6):1023-30.
 33. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(6):311-9.
 34. Lee JY, Kim N, Kim SE, Choi YJ, Kang KK, Oh DH, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the chicao classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):485-94.
-

Vacinação no idoso

Vaccination recommendations for the elderly

Ronaldo Rozenbaum

Mestrado e Doutorado em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Diretor médico da Prevcenter Clínica de Vacinação

Correspondência

Ronaldo Rozenbaum

Prevcenter Clínica de Vacinação
Avenida das Américas No 3.255, Lojas 252 e 253,
Shopping Barra Garden - Barra da Tijuca
Rio de Janeiro-RJ CEP: 22631-002
E-mail: ronaldorozenbaum@yahoo.com.br

RESUMO

Este artigo de revisão tem por objetivo atualizar as recomendações de vacinação no idoso. O aumento da longevidade e a maior ocorrência e severidade de complicações associadas às doenças preveníveis pelas vacinas na população idosa tornam premente a necessidade de implementação de programas e políticas de saúde pública direcionadas para esta faixa etária.

Palavras-chave: Vacinação; imunização; idoso.

ABSTRACT

This review article aims to update vaccination recommendations for the elderly. The increase in longevity and the greater occurrence and severity of complications associated with vaccine-preventable diseases in the elderly population demands the implementation of public health programs and policies aimed at this age group.

Keywords: Vaccination; immunization; elderly, aged.

INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade é um fenômeno global, entretanto ocorre de forma distinta nos vários países do mundo. Estima-se que o número de pessoas com 65 anos ou mais duplique nas próximas três décadas, atingindo 1,6 bilhão de indivíduos no ano de 2050, contribuindo com mais de 16% da população mundial.⁽¹⁾

A vacinação é uma intervenção fundamental em saúde pública, responsável pela prevenção do adoecimento e do óbito de mais de vinte doenças preveníveis pelas vacinas.⁽²⁾

Embora a maior parte dos programas de imunização visem as crianças, o impacto das políticas de vacinação na saúde e na produtividade da população adulta também é expressivo.⁽³⁾ Priorizar a vacinação dos idosos é imperativo visto a maior ocorrência e severidade de complicações das doenças preveníveis pelas vacinas neste grupo.

Os idosos apresentam redução da sua imunidade decorrente do prejuízo da proteção por anticorpos, imunossenescência e condições crônicas associadas à idade avançada. Os programas

e as políticas governamentais de vacinação de adultos e idosos têm se mostrado fragmentados e inconsistentes.^(4,5)

Até o momento, o desenvolvimento de vacinas e os programas de vacinação visavam prioritariamente a criança. Um novo olhar se inicia contemplando o idoso. Entretanto, poucas vacinas foram desenhadas para superar a baixa eficácia observada na imunização dos idosos decorrente da imunossenescência.

A incidência de várias doenças infecciosas e de suas complicações é mais frequente no idoso quando comparado ao adulto jovem.⁽⁶⁾ Além do impacto imediato da doença, muitos idosos apresentam sequelas após o quadro agudo e exacerbação de doenças crônicas preexistentes. Tais fatos foram amplamente descritos no que se refere à gripe, à doença pneumocócica, ao herpes-zóster, à Covid-19 e à infecção pelo vírus sincicial respiratório. Portanto, neste artigo abordaremos as vacinas recomendadas para os idosos na prevenção destas doenças.

Ressaltamos a importância em implementar programas de vacinação para os idosos com intervenções baseadas em evidências que apresentem custo-benefício e custo-efetividade. A acessibilidade, a conscientização da população considerando fatores regionais, nacionais e geográficos, o financiamento e as políticas governamentais são etapas importantes a serem transpostas para alcançar elevadas coberturas vacinais e o impacto desejado.⁽⁷⁾

INFLUENZA

Existem anualmente cerca de um bilhão de casos de gripe sazonal, incluindo 3 a 5 milhões de casos graves e 290.000 a 650.000 óbitos por complicações respiratórias.^(8,9) A cada ano, 10% a 20% da população mundial é acometida pela gripe sazonal humana.

Estudo estimou a ocorrência anual de 14,9 milhões de casos de influenza no Brasil, com aproximadamente 97 mil hospitalizações por ano decorrentes de influenza e 5,8 milhões de visitas ambulatoriais; foram estimadas a perda anual de 12 milhões de dias de produtividade e 78 mil anos de vida. Conclui-se que a influenza apresenta uma importante carga econômica, reforçando a importância de medidas de saúde pública para a redução de carga da doença. Esse impacto é especialmente relacionado aos custos indiretos gerados pela perda de dias de produtividade e anos de vida perdidos.⁽¹⁰⁾

O período de incubação do vírus influenza é geralmente de 2 dias, variando entre 1 e 4 dias. Os sinais e sintomas da doença são variáveis e persistem por cerca de uma semana. Variam desde a infecção assintomática até formas graves. Os quadros graves ocorrem com maior frequência nas crianças, gestantes, pessoas com idade ≥ 60 anos, portadores de doenças crônicas, entre outras comorbidades.

A infecção por influenza usualmente se caracteriza pelo aparecimento súbito de febre, cefaleia, mialgia, tosse, dor de garganta e fadiga. A febre é o sintoma mais

importante e dura em torno de três dias; os sintomas respiratórios como a tosse e outros se tornam mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se em geral de 3 a 5 dias após o desaparecimento da febre. Os casos mais graves geralmente se acompanham de dificuldade respiratória, necessidade de hospitalização e, por vezes, evolução para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou mesmo óbito.

Quatro são os tipos do vírus influenza causador da gripe: A, B, C e D. Os vírus influenza A e B são responsáveis pelas epidemias sazonais, sendo que somente o vírus influenza A está associado às pandemias; o vírus influenza tipo C é detectado com menos frequência. Diferentemente dos vírus influenza A e B, os quais são responsáveis pelas epidemias sazonais de gripe, o tipo C apresenta menor importância epidemiológica. O tipo D foi descrito como causa de infecção em suínos e bovinos, mas não no homem.

No envelope viral do vírus influenza A e B estão inseridas duas glicoproteínas de superfície, hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). A hemaglutinina é responsável pela ligação do vírus ao receptor celular do hospedeiro, e a neuraminidase, após a replicação celular do vírus, permite a clivagem do vírus e consequente liberação da célula infectada para replicação em outras células do hospedeiro.

O vírus influenza A apresenta maior variabilidade, sendo classificado em subtipos baseados nestas proteínas da superfície

viral. Existem, até o momento, 18 subtipos diferentes descritos de hemaglutinina e 11 subtipos diferentes de neuraminidase. Mais de uma centena de combinações de subtipos do vírus influenza A foram descritas na natureza principalmente em aves selvagens. No homem foram descritos três subtipos principais de hemaglutinina (H1, H2 e H3) e dois subtipos de neuraminidase (N1 e N2); os subtipos do vírus influenza A que circulam atualmente na população humana são o A (H1N1) e A (H3N2). Outros subtipos, como H5, H6, H7 e H9, embora não tenham adquirido a habilidade de transmissão eficiente inter-humana, ocasionalmente acometem o homem e são considerados possíveis ameaças para uma futura pandemia.

O vírus influenza tipo B é classificado em duas linhagens: B/Yamagata e B/Victoria; ele não é classificado em subtipos. O vírus influenza B circula amplamente somente entre humanos e contribui para as epidemias sazonais. As modificações das propriedades antigênicas e genéticas do vírus influenza B ocorrem mais lentamente quando comparadas ao vírus influenza A.

O vírus influenza do tipo B foi isolado, pela primeira vez, em 1940. As mutações ocorrem lentamente e não têm um reservatório animal, ao contrário do vírus da influenza tipo A, que apresenta grandes variações genéticas e com maior frequência. Embora o vírus influenza B não seja dividido em subtipos, as duas linhagens geneticamente distintas coexistem, com

variações significativas dos genes que codificam a hemaglutinina: a linhagem Victoria, representada pelo protótipo vírus B/Victoria/2/87, e a linhagem Yamagata, pelo protótipo B/Yamagata/16/88. As divergências antigênicas entre as duas linhagens do vírus da influenza B são importantes, haja vista que a imunidade de uma linhagem B não confere proteção a outra linhagem B. Dependendo da linhagem B incluída na composição da vacina, esta pode oferecer proteção, ou não. Às vezes, torna-se difícil prever qual das duas linhagens do vírus B circulará na próxima temporada da gripe, o que pode acarretar falta de imunidade pela vacina. Por essa razão, são disponibilizadas vacinas tetravalentes, que contêm duas cepas A, H1N1 e H3N2, e os dois tipos da linhagem do vírus influenza B.

O material genético do vírus influenza é fragmentado em 8 segmentos de RNA de fita simples. Para garantir a sua sobrevivência, o vírus influenza depende de dois importantes mecanismos evolutivos, o *drift* antigênico e o *shift* antigênico, os quais permitem a evasão ao sistema imune dos indivíduos infectados e possibilita sua adaptação a novos hospedeiros.⁽¹¹⁾

Em relação às mutações antigênicas maiores (*shift* antigênico), há trocas de moléculas na hemaglutinina (HA) e na neuraminidase (NA), causadas por rearranjo de segmentos gênicos; estas alterações mais drásticas no genoma viral podem resultar na emergência de uma nova variante com potencial pandêmico, como ocorreu com o

vírus A (H1N1) pdm09.⁽¹²⁾ O mecanismo de *shift* antigênico ocorre somente no vírus influenza A e deve-se ao rearranjo entre os fragmentos gênicos de vírus de origens distintas durante a infecção simultânea de duas partículas virais numa mesma célula.⁽¹³⁾

Em relação às mutações antigênicas menores (*drift* antigênico), elas fazem com que novas cepas escapem da imunidade preexistente e permitam sua disseminação na população, podendo ocasionar uma nova epidemia sazonal. A taxa de mutação é diferente para cada gene, sendo que aqueles segmentos que se expressam na superfície do vírus apresentam taxas maiores de mutação do que aqueles que expressam proteínas não estruturais.⁽¹⁴⁾

O *drift* antigênico, o qual ocorre em ciclos aproximadamente anuais, é responsável pelas mutações graduais nas proteínas de superfície de ambos os vírus influenza A e B, e levam à necessidade de reformulação anual das vacinas hoje disponíveis. Com esse intuito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) coordena uma rede de vigilância epidemiológica na qual amostras do vírus influenza obtidas dos casos de gripe são encaminhadas para os laboratórios de referência dos diversos países para subsidiar a seleção das estirpes virais para a composição anual desta vacina. A composição antigênica da vacina é selecionada com base na rede de vigilância global dos vírus influenza circulantes obtidos da temporada anterior; portanto pode haver compatibilidade (*match*) ou

incompatibilidade (*mismatch*) entre as cepas vacinais e as cepas circulantes.

O mecanismo de *drift* antigênico resulta de mutações pontuais inseridas durante o processo de replicação, ocasionadas pela baixa fidelidade da enzima RNA polimerase. Esse processo permite a evolução antigênica viral pela seleção de novas variantes contendo alterações de aminoácidos nas proteínas hemaglutinina e neuraminidase.⁽¹⁵⁾

Vacina contra Influenza

Atualmente, vários tipos de vacinas contra a gripe estão disponíveis: vacina inativada baseada em ovo, vacina inativada baseada em cultura de células, vacina inativada recombinante e vacina de vírus vivo atenuado baseada em ovo (*spray* nasal).

A vacinação contra a gripe nos idosos é realizada em uma única dose anual. No Brasil, os idosos com 60 anos ou mais (nos EUA considera-se 65 anos ou mais) estão entre os grupos prioritários para vacinação juntamente com as gestantes, trabalhadores da saúde, povos indígenas, portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, crianças entre 6 meses e 5 anos, entre outras. Em alguns países a vacina contra a gripe está indicada para todas as pessoas acima de 6 meses, incluindo crianças, adolescentes, adultos e idosos.

No Hemisfério Sul, a vacinação idealmente deve iniciar durante os meses de março ou abril; já no Hemisfério Norte a

vacina deve ser oferecida nos meses de setembro ou outubro. A vacinação deve continuar durante toda a temporada, enquanto os vírus da gripe estiverem em circulação.

As vacinas inativadas baseadas em ovo podem ser trivalentes ou tetravalentes, ambas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). As vacinas trivalentes, até o presente momento, utilizadas no nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI) conferem proteção para os dois subtipos do vírus influenza A (H1N1 e o H3N2) e para uma única linhagem do vírus influenza B. Já as vacinas tetravalentes fornecem cobertura contra duas cepas do vírus influenza A (H1N1 e H3N2) e, também, contra duas linhagens das cepas do vírus influenza B (Victoria e Yamagata); portanto são preferíveis em relação às vacinas trivalentes por proporcionarem maior proteção. Ademais, não é incomum a circulação de ambas as linhagens do vírus influenza B em uma mesma temporada.

Os efeitos adversos mais frequentes observados no local da aplicação são dor, vermelhidão e endurecimento em 15% a 20% dos vacinados. Essas reações usualmente são leves e desaparecem em até 48 horas. Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e autolimitadas. Febre, mal-estar e dor muscular acometem menos de 10% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação, e persistem por 1 a 2 dias; geralmente ocorrem na primeira vez em que a vacina é administrada. Reações anafiláticas são extremamente raras.⁽¹⁶⁾

A associação da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) com a vacina contra a gripe permanece controversa. Raramente, a aplicação de vacinas contra a gripe pode anteceder o início da SGB; geralmente, os sintomas associados a SGB aparecem entre 1 e 21 dias e no máximo até 6 semanas após administração da vacina. Para fins de vigilância epidemiológica a ocorrência coincidente com outras doenças neurológicas de natureza inflamatória ou desmielinizante, como encefalite aguda disseminada (ADEM), neurite óptica e mielite transversa, no período entre 1 dia e 6 semanas após a aplicação da vacina, deve ser notificada e investigada.

Para indivíduos com risco de complicações da gripe, o benefício da vacinação contra a gripe supera o baixo risco de SGB causado pela vacina. Ademais, como a gripe pode estar associada à SGB, presume-se que a sua prevenção pela vacinação contribua para um menor risco de SGB associada a infecção natural pelo vírus influenza.

Para indivíduos com história prévia de SGB que correm risco de complicações por influenza, alguns autores favorecem o uso da vacina; outros sugerem vacinar a partir de 12 meses após o início da SGB. Para aquelas pessoas com história prévia de SGB que não correm risco de complicações da gripe, é razoável abdicar da vacinação contra a gripe.⁽²¹⁾

As vacinas inativadas ou recombinantes contra influenza podem ser aplicadas simultaneamente ou em qualquer intervalo

com outras vacinas utilizando locais diferentes para a administração.

Em estudo retrospectivo brasileiro foi sugerido que o uso da vacina tetravalente contra influenza poderia ser altamente benéfico, levando-se em consideração a cocirculação das duas linhagens do vírus influenza B.⁽¹⁷⁾ Adicionalmente, o processo de produção baseado em ovo pode levar a mutações adaptativas do vírus influenza devido à seleção em células aviárias, sobretudo no vírus influenza A/H3N2. Um estudo retrospectivo evidenciou que, em 55% das temporadas nos EUA entre 2002 e 2018, antígenos da influenza A/H3N2 em vacinas baseadas em ovo apresentaram menos de 25% de similaridade com os vírus circulantes. No mesmo período, tal reduzida similaridade antigênica foi encontrada em apenas 4% das temporadas com vacinas produzidas em células de mamíferos, sugerindo um benefício potencial do uso da vacina baseada em célula.⁽¹⁸⁾ Preocupações com a adaptação do antígeno e outras questões de fabricação da vacina baseada em ovo, como limitações do aumento da produção da vacina devido ao estoque de ovos férteis, contaminação imprevisível de ovos com vírus aviários e limitação do crescimento de algumas cepas, levaram ao desenvolvimento das vacinas baseadas em célula, que mostraram ter imunogenicidade e reatogenicidade satisfatórias, ao mesmo tempo mantendo uma produção flexível.⁽¹⁸⁾

Nos idosos, estudos têm demonstrado que as vacinas inativadas contra a gripe,

utilizando dose padrão da glicoproteína hemaglutinina (15µg), apresentam uma menor eficácia clínica.

Nas pessoas com 65 anos ou mais, estudo de metanálise⁽¹⁹⁾ demonstrou que a utilização de vacinas contendo em sua formulação alta doses da glicoproteína hemaglutinina (60µg – *high-dose*) para cada uma das cepas de influenza (A/H3N2, A/H1N1 e B) apresentou maior eficácia na prevenção de influenza quando comparada com as vacinas utilizando a dose padrão da hemaglutinina (15µg – dose padrão). Houve também redução na mortalidade por pneumonia/influenza (*rVE-relative vaccine efficacy/effectiveness* = 39,9%, 95% CI: 18,6–55,6%) e por causas cardiorrespiratórias no grupo que utilizou a formulação de alta dose (*rVE* = 27,7%, 95% CI: 13,2–32,0), quando comparada com a vacina utilizando a dose padrão do antígeno.

O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização dos EUA recomenda que os adultos com ≥65 anos recebam preferencialmente as vacinas tetravalentes inativadas de alta dose (*high-dose*). Alguns efeitos colaterais foram relatados com mais frequência após a vacinação com a vacina de alta dose quando comparados com as vacinas inativadas com dose padrão. Os efeitos colaterais mais comuns experimentados durante os estudos clínicos foram leves e temporários e incluíram dor, vermelhidão no local da injeção, dor de cabeça, dores musculares e mal-estar; a maior parte deles se resolveu dentro de 3 dias após a

vacinação. A intensidade dessas reações foi de leve a moderada.⁽²⁰⁾

Vacinas inativadas com adjuvante (MF59), contendo a dose padrão de 15µg de cada glicoproteína hemaglutinina por vírus, foram aprovadas pelo FDA nos EUA para uso em indivíduos com 65 anos ou mais de idade. Vacina inativada contra a gripe de cultura de células, vacina inativada recombinante e vacina de vírus vivo atenuado à base de ovo, na dependência da indicação clínica e da disponibilidade, podem ser outras opções de vacinas contra a gripe.

INFECÇÃO PNEUMOCÓCICA

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria associada a doença não invasiva (otite, sinusite, pneumonia não complicada) e invasiva; esta última caracterizada pela invasão do pneumococo em sítios normalmente estéreis, causando bacteremia, meningite ou pneumonia complicada (empiema pleural, bacteremia). A doença invasiva está associada a altas taxas de letalidade, acometendo principalmente os extremos das idades, crianças pequenas e idosos.⁽²²⁾

O pneumococo coloniza a nasofaringe da população humana e serve como reservatório e fonte para a transmissão entre os indivíduos.^(23,24) A colonização é um pré-requisito para que ocorra a doença pneumocócica.

O *status* de colonizado não significa que o indivíduo desenvolverá a doença

pneumocócica. Entretanto, vários fatores influenciam o desenvolvimento da doença pneumocócica, como presença de condições predisponentes, prejuízo da imunidade e extremos das idades.

Dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reportam taxas de colonização variando de 5% a 90% entre os indivíduos saudáveis, sendo que essa ampla faixa de variação depende da população em estudo. As crianças com menos de cinco anos de idade apresentam as maiores taxas de colonização variando de 20% a 60%, representando o reservatório mais bem estabelecido do *S. pneumoniae*. O tempo de colonização é variável, sendo mais longo nas crianças quando comparado com o dos adultos. As taxas de colonização diminuem com a faixa etária; entre os adultos sem contato com crianças, a taxa de colonização varia de 5% a 10%. A prevalência de colonização em idosos com mais de 65 anos varia de 0% a 6%.⁽²⁵⁻²⁷⁾ No decorrer do tempo os indivíduos podem ser colonizados várias vezes por sorotipos capsulares diferentes, proporcionando o desenvolvimento de imunidade sorotipo específica e consequentes episódios de colonização mais curtos.⁽²⁸⁾

Na década de 1950 do século passado, Robert Austrian tentou chamar atenção para a doença pneumocócica como causa importante de problema de saúde pública. Sem sucesso, em parte pelo advento da penicilina, mudou-se do Brooklyn para Philadelphia onde analisou, em 1962, com

Jerome Gold, mais de 500 casos: demonstraram que 17% dos adultos com pneumonia pneumocócica bacteriêmica não complicada evoluíam para o óbito apesar do tratamento com penicilina, e que no idoso ou naqueles com doenças sistêmicas crônicas as taxas de letalidade excediam 25%.⁽²⁹⁾

Segundo dados do Centers for Disease Control and Prevention estima-se que 150.000 hospitalizações ocorrem anualmente nos EUA devido a complicações de pneumonia pneumocócica;⁽²⁷⁾ 1 em cada 20 evoluem para o óbito. Estas taxas são ainda mais elevadas entre aqueles com mais de 65 anos e portadores de fatores ou condições de risco para infecção pneumocócica. A doença pneumocócica, e em particular a pneumonia pneumocócica, é um problema grave de saúde pública sendo responsável pelo óbito de 1,6 a 2,0 milhões de pessoas a cada ano no mundo; 50% destes óbitos ocorrem nos adultos e idosos. A pneumonia é uma das principais causas de internação hospitalar nas pessoas com mais de 50 anos de idade. A meningite pneumocócica causa o óbito em 1 dentre cada 6 idosos acometidos.

O pneumococo possui uma cápsula polissacarídica, seu principal fator de virulência, a qual define os sorotipos de pneumococo. Os polissacarídeos capsulares induzem imunidade protetora sorotipo-específica, portanto são os antígenos utilizados nas vacinas pneumocócicas. Atualmente, cerca de 100 sorotipos de pneumococo são conhecidos, apresentando características e capacidades diferentes de invasão, mas

todos com potencial de causar doença. Alguns sorotipos são mais prevalentes como causa de doença pneumocócica invasiva, enquanto outros estão mais associados à colonização da nasofaringe.

Vacinas contra infecção pneumocócica

Dois tipos de vacinas estão disponíveis para uso clínico: a vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC). A VPP contém, em sua formulação, os polissacarídeos de 23 sorotipos do *S. pneumoniae*, os quais apresentavam maior prevalência na década de 1980 quando esta vacina foi concebida. As VPCs consistem na conjugação do polissacarídeo com diferentes carreadores proteicos; as formulações iniciais continham somente sete sorotipos responsáveis pelas infecções ocorridas predominantemente nas crianças. As formulações mais recentes incorporaram sorotipos prevalentes também entre adultos. Atualmente estão disponíveis para uso no adulto as vacinas conjugadas 13-valente (Pfizer), 15-valente (Merck Sharp & Dohme) e 20-valente (Pfizer). A vacina 13-valente foi retirada do mercado nos países que disponibilizaram a vacina 20-valente; esta última com perspectiva de comercialização no Brasil durante o ano de 2024.

Após a introdução das vacinas conjugadas no calendário de vacinação infantil em diversos países do mundo, observou-se

uma redução nas taxas de colonização dos sorotipos contidos na composição da vacina nas crianças imunizadas.⁽³⁰⁾ As crianças são importantes na cadeia de transmissão do pneumococo decorrente da maior prevalência de colonização nesta faixa etária.

Como consequência da implementação das vacinas conjugadas para prevenção da infecção pneumocócica nas crianças, houve redução da transmissão do pneumococo da população vacinada para a população não imunizada. Essa proteção indireta, conferindo uma imunidade de rebanho, foi responsável pelo declínio dos casos de doença pneumocócica entre os idosos após a implementação das vacinas conjugadas para as crianças.

Outro fenômeno observado, associado ao uso das vacinas conjugadas, foi a substituição dos sorotipos vacinais por sorotipos não vacinais (*replacement*), estes últimos ocupando o nicho dos primeiros. Após a vacinação universal de crianças, no ano de 2000, nos EUA com a vacina conjugada 7-valente (sorotipos 4, 6B, 9v,14, 18C e 19F), o sorotipo 19A, que não fazia parte da PCV 7-valente, após a vacinação tornou-se o sorotipo mais frequente entre crianças abaixo de 5 anos de idade e o segundo mais frequente entre idosos. A pressão seletiva causada pela vacinação e a resistência aos antimicrobianos podem ter contribuído para que o sorotipo 19A ocupasse o nicho dos sorotipos vacinais na nasofaringe.

Embora as vacinas conjugadas tenham causado grande impacto na redução dos

casos de doença pneumocócica invasiva (DPI) e na colonização pelos sorotipos vacinais entre as crianças vacinadas, houve um aumento relativo em prevalência de colonização e de DPI por sorotipos não vacinais nos anos subsequentes.^(31,32)

Outro evento que ocorre é o *Switching* capsular. Os sorotipos do pneumococo presentes na composição da vacina podem adquirir os genes que codificam a síntese da cápsula de um sorotipo não vacinal; assim, ocorre a troca de cápsula que é expressa na superfície da célula bacteriana.⁽³³⁾ Os genes que codificam um tipo capsular, por transformação e recombinação, são trocados por genes que codificam outro tipo capsular. Esse mecanismo de troca permite que clones geralmente associados a sorotipos vacinais persistam após a vacinação, mantendo seu *background* genético, porém expressando outro sorotipo em sua superfície, burlando os efeitos da vacinação.⁽³³⁾

Esquema vacinal

O objetivo de vacinar o adulto é a prevenção da doença pneumocócica invasiva, ou seja, da pneumonia bacterêmica, da meningite e da pneumonia não bacterêmica. As recomendações e o custo-efetividade destas vacinas podem variar na dependência da carga da doença, dos sorotipos mais prevalentes em determinada área geográfica e da disponibilidade no Brasil das novas vacinas (*p.ex.*: pneumocócica 20-valente).

A vacina contra infecção pneumocócica está recomendada, de acordo com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), para todos os adultos saudáveis acima de 60 anos. Embora o risco de infecção pneumocócica aumente a partir dos 50 anos de idade, o Comitê Assessor de Práticas de Imunizações nos EUA manteve a recomendação da vacina contra infecção pneumocócica a partir dos 65 anos para os adultos saudáveis.

Idosos sem vacinação prévia contra infecção pneumocócica

Segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações, nos idosos imunocompetentes vacinados pela primeira vez e com idade acima de 60 anos, recomenda-se iniciar com uma dose da vacina conjugada (VPC15 ou VPC13), seguida de uma dose da vacina polissacarídica (VPP23) 6 a 12 meses após (nos idosos imunocomprometidos e naqueles com implante coclear ou fístula liquórica, esta dose pode ser administrada com intervalo mínimo de 8 semanas), e uma segunda dose de VPP23 5 anos após a primeira.⁽³⁴⁾

Segundo o Centers for Disease Control (EUA), nos idosos imunocompetentes, sem implante coclear ou fístula liquórica, vacinados pela primeira vez e com idade acima de 65 anos, recomenda-se iniciar com uma dose da VPC20 ou da VPC15. Caso a VPC15 seja utilizada, uma única dose de VPP23 está indicada 12 meses depois (nos idosos imunocomprometidos e naqueles com implante

coclear ou fístula liquórica, esta dose pode ser administrada com intervalo mínimo de 8 semanas). Caso a VPC20 seja utilizada, o esquema é considerado completo, sem necessidade da dose adicional da VPP23.^(35,36)

Idosos com dose prévia apenas da vacina VPC13⁽³⁴⁻³⁶⁾

Segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações, nos idosos imunocompetentes sem implante coclear ou fístula liquórica, com dose prévia da VPC13 e com idade acima de 60 anos, está indicada uma dose da VPP23 a ser administrada 1 ano após a dose da VPC13 (nos idosos imunocomprometidos e naqueles com implante coclear ou fístula liquórica, esta dose pode ser administrada com intervalo mínimo de 8 semanas); uma segunda dose de VPP23 deve ser feita 5 anos após a primeira.

Segundo o Centers for Disease Control (EUA), nos idosos imunocompetentes com dose prévia da VPC13 (em qualquer idade) e com idade acima de 65 anos, está indicada uma dose da VPC20 ou da VPP23 a ser administrada 1 ano após a dose da VPC13 (nos idosos imunocomprometidos e naqueles com implante coclear ou fístula liquórica, a dose da VPP23 pode ser administrada com intervalo mínimo de 8 semanas).

Idosos com dose prévia apenas da vacina VPP23⁽³⁴⁻³⁶⁾

Segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações, nos idosos com uma dose prévia

da VPP23 e com idade acima de 60 anos, está indicada a administração da VPC15 ou da VPC13, respeitando intervalo de 1 ano após a VPP23. A segunda dose de VPP23 deve ser feita 5 anos após a primeira dose da VPP23, mantendo intervalo de 6 a 12 meses após a dose da vacina conjugada (VPC15 ou VPC13).

Segundo o Centers for Disease Control (EUA), nos idosos com idade acima de 65 anos e com uma dose prévia da VPP23 (em qualquer idade), está indicada a administração da VPC20 ou da VPC15, respeitando intervalo de um ano após a VPP23.

Idosos com dose prévia das vacinas VPC13 e VPP23

Segundo o Centers for Disease Control (EUA), nos idosos com idade acima de 65 anos, caso tenham recebido a VPC13 (em qualquer idade) e a VPP23 antes dos 65 anos de idade, está indicada uma dose da VPC20 ou de VPP23. Na opção pela VPC20, esta deve ser administrada 5 anos após a última dose realizada da vacina antipneumocócica. Na opção pela VPP23, esta deve ser administrada respeitando intervalo de 1 ano após a VPC13 (nos idosos imunocomprometidos e naqueles com implante coclear ou fístula liquórica, esta dose pode ser administrada com intervalo mínimo de 8 semanas) e de 5 anos após a última dose da VPP23.

Segundo o Centers for Disease Control (EUA), nos idosos com idade acima de 65

anos, caso tenham recebido a VPC13 (em qualquer idade) e a VPP23 após os 65 anos de idade, pode estar indicada uma dose da VPC20, baseado em decisão compartilhada, a ser administrada 5 anos após a última dose da vacina antipneumocócica.

HERPES-ZÓSTER

O vírus varicela-zóster (VVZ) causa duas doenças clinicamente distintas: a varicela resultante da infecção primária e o herpes-zóster (HZ) secundário à reativação do vírus.

Aproximadamente, 30% das pessoas apresentarão HZ durante a vida; anualmente, o HZ acomete mais de 1,2 milhão de indivíduos nos Estados Unidos.⁽³⁷⁻³⁹⁾

A incidência do herpes-zóster vem aumentando em todo o mundo;⁽³⁷⁾ o aumento da longevidade, a vacinação contra a varicela na infância resultando em uma menor exposição dos adultos à doença e o aumento da população de pessoas imunocomprometidas são algumas das possibilidades aventadas para explicar este incremento. A idade certamente é o fator preditor de maior risco para a maior ocorrência do HZ. Um aumento dramático na incidência do herpes-zóster, associado a idade, começa aproximadamente aos 50 anos de idade; 20% dos casos de HZ ocorrem entre as idades de 50 e 59 anos, e 40% ocorrem em pessoas com pelo menos 60 anos de idade. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas que vivem até os 85 anos de idade terão herpes-zóster.⁽⁴⁰⁾

Dentre as principais complicações do HZ destacam-se a neuralgia pós-herpética (NPH) em 10% a 15% dos casos, o herpes-zóster oftálmico em 8% a 20%,⁽⁴¹⁾ a necrose retiniana aguda, a síndrome de Ramsay Hunt, a meningite asséptica, a encefalite, a neuropatia motora periférica, a mielite, a síndrome de Guillain-Barré, o acidente vascular cerebral, as infecções bacterianas secundárias e a doença disseminada cutânea e visceral no imunocomprometido.

A severidade do HZ e a probabilidade de complicações, incluindo a neuralgia pós-herpética (NPH), também aumentam com a idade.⁽³⁷⁾ Estudo demonstrou que o risco de ocorrência da NPH foi 27 vezes maior entre os pacientes com idade superior aos 50 anos quando comparados com aqueles com menos de 50 anos de idade; metade dos casos de NPH ocorreram em pessoas acima de 60 anos.⁽⁴²⁾ Outro estudo evidenciou que a NPH ocorreu em 18% dos pacientes adultos com HZ; mais de 1/3 dos casos ocorreu naqueles com idade ≥ 79 anos.⁽³⁷⁾

O vírus varicela-zóster (VVZ) pertence à subfamília *Alphaherpesvirinae*, cuja característica mais marcante é a sua capacidade de se manter em estado de latência. O core é composto por fita dupla de DNA e está envolvido por tegumento contendo enzimas que controlam a replicação viral, localizado entre o capsídeo e o envelope lipídico viral. Dentre os diversos polipeptídeos codificados pelo genoma do vírus, destacam-se a glicoproteína B, a qual é essencial para a infectividade do VVZ e é o

principal alvo dos anticorpos neutralizantes; a glicoproteína E é a mais abundante e altamente imunogênica.

As respostas imunes específicas mediadas por células do vírus varicela-zóster desempenham papel crítico no controle da latência do VVZ e na limitação do potencial de reativação.⁽⁴³⁾ O declínio da imunidade mediada por células tem sido documentado nos idosos e em pacientes com malignidades linfoproliferativas, ambas populações com taxas mais elevadas de herpes-zóster.⁽⁴⁴⁾

O prejuízo da imunidade mediada por células é considerado o principal responsável pela reativação do VVZ.

Vacina contra herpes-zóster

A vacina contra o HZ está indicada para a prevenção do herpes-zóster e de suas complicações, particularmente a neuralgia pós-herpética; a vacina não tem indicação terapêutica.

Existem dois tipos de vacinas: vacina contra HZ recombinante (VZR) e vacina contra HZ de vírus vivo atenuado (VZA). Somente a vacina inativada (VZR) será abordada neste artigo em razão de sua maior eficácia clínica e possibilidade de uso em pacientes imunocomprometidos.

A vacina inativada composta pela glicoproteína E recombinante em combinação com um adjuvante (AS01B) contra o herpes-zóster (VZR), conhecida internacionalmente como *Shingrix*, está indicada de

rotina para a prevenção do herpes-zóster e de suas complicações para todos os adultos com 50 anos ou mais. Também pode estar indicada para os adultos com 18 anos ou mais que venham a apresentar comprometimento do sistema imune, conforme aprovação pela US Food and Drug Administration e a European Medicines Agency (nos EUA, a ACIP considera esta indicação para aqueles com 19 anos ou mais).

Dois estudos clínicos randomizados, ZOE-50 e ZOE-70, avaliaram a eficácia desta vacina recombinante na prevenção do HZ e da NPH; os participantes receberam a vacina ou o placebo na data escolhida e 2 meses após (esquema 0-2 meses).

No ZOE-50, foram avaliados 15.411 indivíduos com 50 anos ou mais de idade com *follow up* de aproximadamente três anos; houve uma redução do risco de desenvolver herpes-zóster de 97,2% (IC 95% 93,7-99,0); o herpes-zóster foi confirmado em seis indivíduos no grupo vacinado *versus* 210 indivíduos no grupo placebo. Nenhum caso de neuralgia pós-herpética foi relatado no grupo vacinado em comparação com 18 casos no grupo placebo.⁽⁴⁵⁾

No ZOE 70, foram avaliados 13.900 indivíduos com 70 anos ou mais de idade com *follow up* de aproximadamente três anos; 70 anos ou mais que foram acompanhados durante uma média de 3,7 anos, a eficácia na prevenção do HZ foi de 90% (IC 95% 84,2-93,7); o herpes-zóster se desenvolveu em 23 pacientes que receberam a vacina *versus* 223 que receberam placebo. A

eficácia na prevenção da NPH foi de 89% (IC 95% 68,7-97,1).⁽⁴⁶⁾

Análise interina da eficácia a longo prazo desta vacina sugeriu que a resposta imune e a eficácia na prevenção do HZ permaneceu alta durante 7 anos *de follow up*,⁽⁴⁷⁾ em outro estudo, a resposta imune permaneceu elevada por até 9 anos.⁽⁴⁸⁾

Estudos com o objetivo de avaliar a eficácia-efetividade e a longevidade da proteção conferida pela vacina recombinante contra herpes-zóster no mundo real são necessários; a eficácia tem variado conforme os estudos.^(49,50)

Administração da vacina contra herpes-zóster recombinante (VZR)

O esquema recomendado é de duas doses pela via intramuscular: a primeira dose na data escolhida e a segunda dose em intervalo de 2 a 6 meses após a primeira dose. Este esquema vacinal está recomendado para todos, independentemente de terem apresentado quadro prévio de HZ ou de vacinação prévia utilizando a vacina mais antiga de vírus vivo atenuado contra HZ.

Caso a administração da segunda dose tenha atrasado mais de 6 meses após a primeira dose, a segunda dose poderá ser administrada a qualquer momento sem necessidade de reiniciar o esquema; entretanto a eficácia clínica neste cenário não foi estudada. Caso a segunda dose não tenha respeitado o intervalo mínimo de 1 mês após a primeira, a segunda dose deve

ser repetida pelo menos 4 semanas após a dose administrada inadvertidamente.

Nos pacientes imunocomprometidos que se beneficiariam de um esquema vacinal acelerado com intuito de completar o esquema antes do início do tratamento imunossupressivo, a segunda dose pode ser administrada 1 a 2 meses após a primeira dose.⁽⁵¹⁾

Esquema recomendado em condições de sistema imune comprometido⁽⁵²⁾

Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

A vacinação contra HZ com a vacina inativada recombinante está recomendada para os transplantados de células-tronco hematopoiéticas com 18 anos ou mais de idade em esquema de duas doses com intervalo de 2 meses entre as doses. O momento da administração depende se o paciente recebeu um transplante autólogo ou alogênico; em ambas as situações é preferível vacinar antes da descontinuação da terapia antiviral.

Nos transplantes autólogos recomenda-se administrar VZR pelo menos 3 a 12 meses após o transplante, dependendo do momento da descontinuação da terapia antiviral profilática;⁽⁵²⁾ já a Sociedade Brasileira de Imunizações sugere administrar a VZR entre 2 a 6 meses após o TCTH.

Nos transplantes alogênicos recomenda-se administrar VZR pelo menos 6 a 12 meses após o transplante, dependendo do

momento da descontinuação da terapia antiviral profilática e na ausência de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (GVHD).

Transplantados de órgãos sólidos

Quando possível, administre VZR antes do transplante. Se a vacinação antes do transplante não for possível, administre a VZR pelo menos 6 a 12 meses após o transplante, de preferência num momento em que a função do enxerto esteja estável (ausência de GVHD) e o paciente esteja sob imunossupressão de manutenção.

Pacientes com câncer

Quando possível, administre VZR antes da quimioterapia, uso de fármacos imunossupressores, radioterapia ou esplenectomia; caso não seja possível, escolher o momento com menor comprometimento do sistema imune para a administração.

Para pacientes recebendo terapias anticélulas B (*p.ex.*: rituximabe), administre uma dose de VZR aproximadamente 4 semanas antes da próxima terapia programada.

Portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)

O tratamento antirretroviral para o HIV pode melhorar a resposta imunitária à vacinação. Embora tenha sido observada maior imunogenicidade no cenário de supressão viral ou contagens de células CD4 mais altas com algumas vacinas, a administração

de vacinas inativadas ou recombinantes não precisa ser adiada se esses cenários não forem atendidos, especialmente se isso estiver associado a um atraso significativo na administração da vacina.

Os pacientes com quadro avançado do HIV devem receber VZR, porque o risco de HZ aumenta ainda mais no contexto de um prejuízo maior da imunidade.

Pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias

A vacinação deve, idealmente, ocorrer no contexto de doenças autoimunes e inflamatórias bem controladas, evitando o quadro agudo ou crises. Sempre que possível, administrar a VZR antes de iniciar o uso de fármacos imunossupressores; caso não seja possível, administrar a VZR em períodos de menor imunossupressão.

Para pacientes recebendo terapias anticélulas B (*p.ex.*: rituximabe), administre uma dose de VZR aproximadamente 4 semanas antes da próxima terapia programada.

Quem já apresentou um episódio prévio de HZ também pode se vacinar com a vacina inativada contra o herpes-zóster.

As pessoas previamente vacinadas com a vacina mais antiga de vírus vivo atenuado (VZA) podem se vacinar com a vacina inativada (VZR) respeitando intervalo mínimo de 8 semanas entre a vacina atenuada e a vacina recombinante inativada.

O Comitê Assessor de Práticas de Imunizações orienta que vacinas recombinantes

e com adjuvantes, como a VZR, geralmente podem ser administradas ao mesmo tempo que outras vacinas de rotina em adultos, mas em locais anatômicos diferentes, incluindo vacinas contra Covid-19.⁽⁵¹⁾ A coadministração da VZR foi estudada com a vacina inativada contra influenza sem adjuvantes, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, vacina pneumocócica conjugada 13-valente e tríplice bacteriana acelular do adulto sem evidências de interferência na resposta imune das vacinas; a administração concomitante com as vacinas contra Covid-19 está sendo estudada.

Quando possível, as pessoas candidatas ao uso de medicações imunossupressoras devem se vacinar antes de ficarem imunossuprimidos; se não for possível, deve-se considerar o melhor momento de vacinar como os períodos de menor imunossupressão e de doença estável.

As reações adversas da vacina VZR podem ser locais ou sistêmicas; os efeitos adversos costumam ser menos graves após a segunda dose⁽⁵³⁾ e menos frequentes em pessoas com mais de 70 anos quando comparados com aquelas entre 50 e 69 anos.⁽⁵⁴⁾

Esta vacina tem se mostrado muito eficaz e segura e os eventos adversos mais comuns são dor (78%), edema e vermelhidão no local da aplicação, geralmente de intensidade leve a moderada. Efeitos adversos sistêmicos mais comuns foram mialgia (44,7%), fadiga (44,5%), cefaleia (37,7%), tremores (26,8%), febre (20,5%) e sintomas gastrointestinais (17,3%). Os

efeitos adversos usualmente se resolvem em 2 a 3 dias.⁽⁵⁵⁾

Contraindicações e precauções⁽⁵⁶⁾

Esta vacina não deve ser administrada a pessoas com histórico de reação alérgica grave a qualquer componente desta vacina, pessoas com episódio agudo de HZ, pessoas com doença aguda moderada a severa e gestantes.

Em caso de episódio atual de herpes-zóster, a vacinação deve ser adiada até que a fase aguda da doença tenha regredido. Embora não haja um intervalo bem definido entre um episódio de HZ e a administração da vacina inativada (VZR), ela não deve ser administrada nas pessoas que estejam em curso de um episódio agudo de HZ; nestes casos está recomendado aguardar a resolução do quadro clínico.

Nas pessoas com história conhecida de síndrome de Guillain-Barré (SGB), alguns autores recomendam evitar esta vacina até que a associação causal entre VZR e SGB, observada em estudo pós-comercialização, seja estabelecida e/ou enquanto se aguardam dados de segurança adicionais.

TÉTANO, DIFTERIA E COQUELUCHE

A coqueluche é doença bacteriana aguda, altamente contagiosa, causada pela *Bordetella pertussis* e caracterizada por tosse paroxística. Nos países desenvolvidos, após a introdução da vacina contra a coqueluche

no calendário vacinal da criança, mais de 50% dos casos têm ocorrido nos adolescentes e adultos; estes últimos, quando infectados, servem como reservatórios da doença, sendo responsáveis pela transmissão para crianças e, particularmente, bebês durante o primeiro ano de vida.

As pessoas com mais de 60 anos apresentam maior risco de complicações relacionadas à coqueluche. Pneumonia, otite e complicações associadas à persistência da tosse podem ocorrer. Asma e fumo podem agravar a doença. A vacinação ou a história prévia de coqueluche durante a infância não confere proteção a longo prazo; portanto esta vacina está indicada para todos os adultos e os idosos.

O tétano é uma doença infecciosa, não contagiosa, caracterizada por hipertonia da musculatura estriada, generalizada ou não; a contratura permanente pode se intensificar e causar o espasmo ou convulsão tônica, a qual é responsável pela maioria dos óbitos; sua letalidade de 35% a 40%, podendo ser ainda mais elevada no idoso. O tétano acidental ocorre nas pessoas que não foram vacinadas ou que receberam esquemas incompletos; é considerado um grande problema de saúde pública para muitos países subdesenvolvidos, inclusive o Brasil.

Vacina contra o tétano, difteria e coqueluche do adulto

O uso da vacina contra o tétano, a

coqueluche e a difteria (dTp ou dTpa) está indicado para todos os adultos e idosos, mesmo para aqueles que receberam a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT) ou a antitetânica (TT), independentemente do intervalo prévio.⁽⁵⁷⁾ As vacinas acelulares (dTpa) apresentam menos efeitos adversos.

Para os idosos, não vacinados ou com histórico vacinal desconhecido, está recomendado uma dose da dTpa ou dTp na data escolhida e duas de dT a serem administradas 2 meses, e 4 a 8 meses após a dose inicial.

Para os idosos, com histórico vacinal incompleto, está recomendado uma dose da dTpa ou dTp a qualquer momento e completar a vacinação básica com uma ou duas doses de dT, de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.

Para os idosos com esquema de vacinação básico completo, está recomendado reforço com dTpa a cada 10 anos.

COVID-19 E VACINAÇÃO

Os coronavírus compreendem um grupo de vírus que podem levar a quadros clínicos que variam de resfriados comuns até doenças mais graves, como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) e, mais recentemente, a Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2.

Assim como outros vírus, o SARS-CoV-2 pode sofrer mutações ao longo do tempo, em especial quando a circulação na população

é alta. As mudanças vêm sendo acompanhadas através de sequenciamento genético das amostras para detectar as variantes em circulação.

São chamadas de variantes de preocupação ou atenção (VOC, na sigla em inglês) aquelas que conferem características antigênicas distintas das cepas originais e que podem, por vezes, aumentar sua transmissibilidade e predispor a um escape da proteção imune previamente adquirida pelas vacinas ou por infecção prévia por outras cepas.⁽⁵⁸⁾

A Covid-19 é uma doença respiratória caracterizada por febre, tosse e falta de ar. Os idosos têm maior probabilidade de cursar com quadros mais graves e óbitos.

Estima-se que até os últimos meses de 2021, mais de 40% da população mundial tenha sido infectada pelo SARS-CoV-2 pelo menos uma vez.⁽⁵⁹⁾

Estudos mostram que as vacinas Covid-19 reduzem o risco de contrair esta doença. A vacina também diminui a severidade da doença e a necessidade de hospitalização.

Ainda estamos aprendendo sobre a eficácia das vacinas contra a Covid-19 e contra as novas variantes do vírus.

O Programa Nacional de Imunização (PNI) recomenda que os idosos se mantenham atualizados com as vacinas Covid-19, incluindo injeções de reforço. Leia mais sobre as vacinas contra Covid-19 e suas indicações disponíveis no PNI.⁽⁵⁹⁾

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é uma causa de doença respiratória grave. Nos adultos acima de 65 anos de idade, a cada ano ocorrem 60.000 a 160.000 hospitalizações e entre 6.000 e 10.000 óbitos nos EUA. A infecção pelo VSR nos adultos geralmente ocorre de forma assintomática ou se caracteriza por sintomas leves compatíveis com infecção do trato respiratório superior, podendo incluir rinorreia, faringite, tosse, dor de cabeça, fadiga e febre. Entretanto, alguns adultos podem apresentar sintomas mais graves consistentes com uma infecção do trato respiratório inferior, como pneumonia.

Estudos epidemiológicos indicam que pessoas com 60 anos ou mais que apresentam maior risco de doença grave por VSR incluem aqueles com condições crônicas como doença pulmonar (*p.ex.*: DPOC e asma), doenças cardiovasculares crônicas (*p.ex.*: insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial coronariana), *diabetes mellitus*, condições neurológicas, comprometimento imunológico, distúrbios renais, hepáticos, hematológicos, entre outros.

Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório

Duas vacinas contra o VSR foram licenciadas em maio de 2023 pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso nos adultos com 60 anos ou mais nos EUA: RSVpreF3 (Arexvy, GlaxoSmithKline) e RSVpreF (Abrysvo, Pfizer).

A vacina RSVPreF3 (Arexvy, GSK) consiste em um antígeno proteico F recombinante do RSV-F, baseado nos subtipos RSV-A, estabilizado na conformação de pré-fusão (preF) e adjuvante AS01E; este último é o mesmo utilizado na vacina recombinante contra zóster da GSK (Shingrix), mas em dose menor.

A vacina RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) consiste em um antígeno proteico recombinante do RSV F, baseado nos subtipos RSV-A e RSV-B, estabilizado na conformação de pré-fusão (preF). A vacina é apresentada em um frasco de dose única de 120µg de componente antígeno preF liofilizado (60µg para RSV-A, 60µg para RSV-B) para ser reconstituído.

Arexvy (GSK) é uma vacina com adjuvante, enquanto a Abrysvo (Pfizer) não contém adjuvante; esta última é uma vacina bivalente, conferindo proteção contra o RSV-A e o RSV-B; embora o Arexvy (GSK) não seja tecnicamente bivalente, os ensaios demonstraram que ela protege contra as cepas A e B do RSV.

O Centers for Disease Control (CDC) recomenda que os adultos com 60 anos ou mais, em decisão clínica compartilhada com o provedor de saúde, avaliem o benefício desta vacina.⁽⁶⁰⁾

Atualmente o esquema recomendado é de uma única dose, embora estudos estejam em andamento para avaliar a necessidade de doses adicionais em pessoas mais idosas; idealmente, a vacina deve ser administrada

antes do início da temporada de outono e inverno da circulação do VSR. O melhor momento de prover a vacinação deve levar em consideração que a sazonalidade habitualmente observada na circulação do VSR foi alterada pela pandemia de Covid-19 quando comparada aos níveis pré-pandêmicos.

Nos adultos com 60 anos ou mais, uma dose da vacina contra o VSR proporciona proteção contra a doença pelo RSV durante pelo menos duas estações de inverno, quando o RSV normalmente circula.

As diferenças dos critérios adotados na avaliação da eficácia das vacinas Arexvy e Abrysvo impossibilita uma comparação direta entre as duas vacinas.

Os dados de eficácia da vacina Arexvy evidenciada por ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em participantes com 60 anos ou mais demonstraram que uma dose única da vacina GSK contra o VSR reduziu a doença sintomática do trato respiratório inferior por VSR em 82,6% durante a primeira temporada de VSR após a vacinação em comparação com um placebo, e em 56,1% durante a segunda temporada de VSR. A duração da eficácia da vacina além de duas temporadas de VSR após a vacinação é desconhecida.⁽⁶¹⁾

Os dados de eficácia da vacina Abrysvo evidenciada por ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em participantes com 60 anos ou

mais demonstraram que uma dose única da vacina Pfizer contra VSR reduziu a doença do trato respiratório inferior por VSR, com três ou mais sinais ou sintomas respiratórios do trato inferior, em 88,9% durante a primeira temporada de VSR após a vacinação em comparação com o grupo placebo; em análise interina, a eficácia permaneceu em 78,6% durante uma segunda temporada de VSR.⁽⁶²⁾

Ambas as vacinas são geralmente bem toleradas e os efeitos colaterais são semelhantes e de curta duração; dor e eritema no

local da injeção, fadiga, dores musculares ou articulares e cefaleia são alguns efeitos adversos observados.

Dentre ensaios clínicos em adultos com 60 anos ou mais, eventos neurológicos inflamatórios foram notificados em 3 dos 17.922 participantes e em 3 dentre 20.255 participantes no prazo de 42 dias após a administração das vacinas da Arexvy e da Abrysvo, respectivamente. Fibrilação atrial também ocorreu em um número maior naqueles que receberam a vacina quando comparados com os do grupo placebo.⁽⁶³⁾

REFERÊNCIAS

1. Department of economic and social affairs world social report 2023: Leaving no one behind in an ageing world-United Nations.
2. World Health Organization (WHO). Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind; 2022 [Acesso em: 2022 Nov 18].
3. Bloom D, Fan V, Sevilla J. The broad socioeconomic benefits of vaccination. *Sci Transl Med.* 2018;10(441): eaaj234. DOI:10.1126/scitranslmed.aaj2345.
4. Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo M, Nedelec Y, Sodha S, Wallace A. Global routine vaccination coverage, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(42):937-42. DOI:10.15585/mmwr.mm6842a1.
5. Patel M, Dumolard L, Nedelec Y, Sodha S, Steulet C, Gacic-Dobo M, Kretsinger K, et al. Progress toward regional measles elimination — worldwide, 2000-2018. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(48):1105-11. DOI:10.15585/mmwr.mm6848a1.
6. Gavazzi G, Krause K. Ageing and infection. *Lancet.* 2002; 2:659-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00437-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00437-1).
7. A review of factors influencing vaccination policies and programs for older adults globally. Eiden AL, Barrattb J, Nyakua MK. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2023; Vol. 19, NO. 1, 2157164 <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2157164>.
8. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
9. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018; 391(10127):1285-300.
10. Araújo R, Watanabe SF, Boiron L, Pereira ACPR, Asano E. Economic impact of influenza infection in Brazil: analysis from the health systems and society perspective in 2019. *J Bras Econ Saúde* 2021; 13(3):300-9. DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p300-9.
11. Webster RG, Bean WJ, Jr. Genetics of influenza virus. *Annu Rev Genet.* 1978; 12:415-31.
12. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med.* 2009; 360(25):2616-25.

13. Silva PCR. Tese de Doutorado Biologia Celular e Molecular: Dinâmica Molecular dos vírus Influenza A (H1N1) Pandêmico em cinco anos de circulação no Brasil.
14. Christman MC, Kedwaii A, Xu J, Donis RO, Lu G. Pandemic (H1N1) 2009 virus revisited: An evolutionary retrospective. *Infect Genet Evol.* 2011; 11(5):803-11.
15. Medina RA, Garcia-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(8):590-603.
16. Ministério da Saúde. Informe Técnico Operacional. Vacinação contra a Influenza; Brasília 2023.
17. Barros et al. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Braz J Infect Dis* 20 (1); 2016. doi.org/10.1016/j.bjid.2015.09.009
18. Influenza vaccines: the potential benefits of cell-culture isolation and manufacturing. Rajaram S, Boikos C, Gelone DK, and Gandhi A. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2020; 8: 2515135520908121. Published online 2020 Feb 22. DOI: 10.1177/2515135520908121.
19. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39 Suppl 1:A24. Supported by Sanofi Pasteur.
20. https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm
21. https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-vaccination-in-adults?source=mostViewed_widget
22. Perdrizet J, et al. Cost-effectiveness analysis of replacing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Brazil Infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2020; 17(4): 1162-1172.
23. Simell B, et al. Pneumococcal Carriage Group. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Review of Vaccines* 2012; 11: 841-855.
24. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol.* 16(6):335-367, 2018.
25. Almeida S, et al. Low prevalence of Pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLOS ONE.* 9(3): e90974, 2014.
26. Arguedas A, et al. Upper Respiratory Tract Colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Expert Review of Vaccines.* 19(4):353-366, 2020.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Disease. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>. Acesso em: 01 Jun 2021.
28. Krone CL, et al. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host pathogen interactions. *Lancet Respir Med* 2014; 2:141-153.
29. Austrian R & Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1964; 60:759-76.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2005. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 54: 893 – 897, 2005.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. Biggest Threats and Data CDC's Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (2019 AR Threats Report). DOI: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html> Acesso em: 23.07.2021.
32. Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide. *Microbiol Spectrum* 2018; 7(2): GPP3 - 0019.
33. Brueggemann AB, et al. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog.* v. 3, n. 11, p. 11- 168. Nov. 2007
34. <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>

35. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>
36. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7203a1.htm#T2_down
37. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1341.
38. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1.
39. United States Centers for Disease Control and Prevention. Shingles Surveillance. DOI: <http://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html> (Acesso em: 01 Jul 2016).
40. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1481.
41. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008; 115:S3.
42. Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1217.
43. Weinberg A, Levin MJ. VZV T cell-mediated immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342:341.
44. UpToDate: herpes zoster Mary A Albrecht, MD; Myron J Levin, MD. This topic last updated: Feb 24, 2022.
45. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2087.
46. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 375:1019.
47. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022; 74:1459.
48. Schwarz TF, Volpe S, Cateau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14:1370.
49. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73, 949-956.
50. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung H-M, Agger PE, Chillarige Y, Link-Gelles R, Lufkin B, Wernecke M, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73, 941-948.
51. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:80.
52. <https://www.uptodate.com/contents/vaccination-for-the-prevention-of-shingles-herpes-zoster>.
53. Colindres R, Wascotte V, Brex A, et al. Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16:2628.
54. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:91.
55. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:103.
56. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>
57. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>
58. <https://sbim.org.br/covid-19>

59. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022;399(10344):2351. Epub 2022 Apr 8.
 60. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/public/older-adults.html>
 61. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023; 388:595-608. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2209604>. PMID:36791160.
 62. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al.; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023; 388:1465-77. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2213836>. PMID:37018468.
 63. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:793-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7229a4>.
-

Cintilografia de Perfusão Miocárdica: aplicações e avanços recentes

Myocardial Perfusion Imaging: applications and recent advances

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Davi Shunji Yahiro¹

Luciana Morbach³

Mario Arthur Laranja³

Maria Fernanda Mendes³

Mariana Augusta Fischer³

Brenda Ribeiro³

Julia Sales³

Giovane Leal de Azevedo Junior³

Luís Eduardo Machado¹

¹ Serviço de Medicina Nuclear – Hospital Universitário Antônio Pedro/EBSERH/UFF

² Hospital Pró-Cardíaco.

³ Health, Science & Education Lab – Setor de Radiologia – HUAP/EBSERH/UFF

Correspondência

Claudio Tinoco Mesquita

Hospital Universitário Antônio Pedro

Health, Science & Education Lab, Laboratório de Fabricação

Digital, sala 13, Serviço de Radiologia, 2º andar

Av. Marquês do Paraná 303, Centro

Niterói-RJ CEP: 24033-900

E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

RESUMO

A cintilografia de perfusão miocárdica é um exame de imagem que fornece informações importantes sobre o fluxo sanguíneo no músculo cardíaco. Este método é amplamente utilizado na investigação diagnóstica para avaliar a perfusão miocárdica e identificar possíveis anormalidades, incluindo a doença arterial coronariana (DAC). O uso de novos radiofármacos e protocolos de imagem específicos permite que a avaliação cardíaca seja mais precisa, melhorando os desfechos clínicos. Por isso, este trabalho tem como objetivo revisar os avanços tecnológicos que auxiliaram a aprimorar essa técnica de imagem como câmaras de CZT e o uso da inteligência artificial. Além disso, com os avanços na área da Medicina Nuclear, surgem também novas discussões sobre os aspectos éticos e de segurança da população.

Palavras-chave: Cintilografia de Perfusão Miocárdica; Cardiologia Nuclear; Doença Cardiovascular; Imagem Cardiovascular; Medicina Nuclear.

ABSTRACT

Myocardial perfusion scintigraphy is a diagnostic imaging technique that provides valuable insights about the blood flow to the heart muscle. This technique is widely used in diagnostic investigation to assess myocardial perfusion and identify potential abnormalities, including Coronary Artery Disease (CAD). The use of novel radiotracers and specific imaging protocols allows for a more precise evaluation of cardiac function, leading to better clinical outcomes. Therefore, this paper aims to review technological advances that refined this imaging technique, such as CZT cameras and artificial intelligence utilization. Besides, as Nuclear Medicine advances, novel discussions arise regarding ethical aspects and biosafety of society.

Keywords: Myocardial Perfusion Scintigraphy; Nuclear Cardiology; Cardiovascular Disease; Cardiovascular Imaging; Nuclear Medicine.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a maior questão de saúde pública do planeta e compõem a maior porcentagem da carga global de morbidade. O estudo Global Burden of Disease (GBD), conduzido pela Universidade de Washington, relata o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral como as principais doenças que mais comprometem a qualidade de vida.⁽¹⁾

No Brasil, as doenças cardiovasculares afetam desproporcionalmente o estrato mais vulnerável da população pela falta de acessibilidade à saúde, sendo responsáveis por aproximadamente um terço das mortes no país. De 1990 até 2019,

a Doença Arterial Coronariana (DAC), definida por IAM prévio, angina estável ou insuficiência cardíaca isquêmica, teve aumento na prevalência de 1,48 milhão para mais de 4 milhões de pessoas. Além disso, a DAC atingiu 171.246 mortes, correspondendo a 12% do total de mortes no país.⁽²⁾

O diagnóstico precoce e preciso da DAC é fundamental para a definição de estratégias de manejo eficazes para redução da morbidade e mortalidade. Os exames não invasivos têm papel significativo no diagnóstico da DAC, assim como na estratificação de risco e na seleção de pacientes com maior probabilidade de benefício com a revascularização. O teste ergométrico (TE), por ter menor custo e ser de fácil realização e interpretação, é um dos exames mais utilizados para a identificação de isquemia miocárdica, e é baseado na monitoração por eletrocardiograma e em sinais clínicos como comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca durante o exercício físico. No entanto, o TE pode ser limitado por diversos motivos, como a capacidade física do paciente, a presença de anormalidades no eletrocardiograma já presentes no repouso e mesmo o uso de medicamentos que afetem a frequência cardíaca ou o traçado eletrocardiográfico.⁽³⁾

Nos últimos anos o uso de exames com imagem se tornou o padrão para detecção de DAC. Porém, o TE é ainda valioso, e apesar das limitações citadas e da acurácia menor que a dos métodos de imagem, tem sido reservado para situações como pacientes com

baixa probabilidade pré-teste de DAC ou para avaliação da resposta clínica ao exercício.⁽⁴⁾ Entre os exames de imagem mais empregados destacamos também o ecocardiograma transtorácico, capaz de avaliar a motilidade segmentar do ventrículo esquerdo em repouso e sob estresse induzido por exercícios ou fármacos, visando evidenciar a presença e extensão da isquemia através de anormalidades de contração.⁽⁵⁾ Também destacamos, entre os exames funcionais, a ressonância magnética cardiovascular que permite a avaliação da anatomia cardíaca e vascular, da função ventricular, da perfusão miocárdica e a caracterização tecidual de forma acurada, reproduzível, sendo capaz de fornecer todas essas informações juntas, em um único exame, porém a técnica requer equipamentos e expertise que não são disponíveis de modo amplo. A tomografia computadorizada cardíaca é uma técnica de imagem anatômica que oferece duas principais modalidades úteis para o diagnóstico da DAC: (1) escore de cálcio, que é muito útil para estratificação de risco cardiovascular em pessoas assintomáticas, por meio da detecção de aterosclerose subclínica e; (2) angiotomografia coronariana, onde se avalia a presença, extensão e severidade de obstruções coronarianas epicárdicas.^(6,7) A principal vantagem da angio-TC é a detecção anatômica de lesões coronárias com alta sensibilidade; por outro lado, a especificidade é relativamente baixa quando na presença de artefatos decorrentes de grande calcificação coronária.^(3,5)

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é a técnica de imagem mais frequentemente empregada para o diagnóstico de DAC na prática clínica. Dados recentes sobre as tendências de uso dos métodos de imagem cardiovasculares nos Estados Unidos da América mostram que o uso da cintilografia supera todos os demais métodos de imagem somados. Também cabe destacar o notável crescimento de outra técnica de medicina nuclear, a Tomografia por Emissão de Pósitrons em cardiologia (PET-CT), que alia a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo do miocárdio com a avaliação comparativa semiquantitativa da perfusão miocárdica.⁽⁸⁾ São vários os motivos para esta utilização predominante da cintilografia miocárdica como método para diagnóstico da DAC: (1) há uma grande confiabilidade clínica na técnica em decorrência de sua maior sensibilidade e especificidade em comparação com TE, em especial em pacientes com limitação ao exercício e naqueles com achados anormais no ecocardiograma (ECG); (2) há maior disponibilidade da técnica e cobertura pela assistência pública e suplementar da saúde; (3) há uma grande acurácia em grupos de maior risco, como pacientes com DAC prévia e revascularizados; (4) maior possibilidade de uso em pacientes com alergias ao contraste iodado ou com claustrofobia e (5) há uma robusta padronização e harmonização da técnica com ampla literatura demonstrando a sua efetividade.⁽⁹⁾ Além de avaliar de modo acurado a perfusão

miocárdica, permitindo o diagnóstico e a avaliação do prognóstico da DAC, a cintilografia miocárdica consegue avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os volumes ventriculares, o sincronismo ventricular e, mais recentemente, a reserva do fluxo coronariano, sendo uma poderosa ferramenta para guiar a terapêutica de pacientes com DAC.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Além disso, em equipamentos híbridos, que aliam a cintilografia à tomografia computadorizada (SPECT-CT), é possível, além das informações funcionais, obter dados referentes à calcificação coronariana, que tem implicações diagnósticas e prognósticas relevantes.

À medida que o conhecimento sobre a cintilografia miocárdica rapidamente se transformou nos últimos anos, propomos realizar aqui uma revisão narrativa sobre as aplicações clínicas da técnica e os seus avanços recentes, incluindo atualização dos equipamentos, radiotraçadores, protocolos e dos *softwares*, em especial com a integração do uso da inteligência artificial, permitindo o melhor uso dessas tecnologias.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ASPECTOS TÉCNICOS DA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método funcional de detecção de DAC e tem por base evidenciar o mecanismo fisiopatológico definidor de isquemia miocárdica, que é a desproporção entre a oferta de suprimento sanguíneo para o miocárdio de acordo com as necessidades

fisiológicas. Durante um exercício físico, as demandas de oxigênio e de fluxo sanguíneo no miocárdio aumentam e levam o fluxo coronariano a aumentar algumas vezes em relação ao repouso através de um fenômeno bem regulado de vasodilatação coronariana, que é predominantemente mediado na microcirculação. Utilizando radiotraçadores que se distribuem no miocárdio de forma proporcional ao fluxo sanguíneo, conseguimos determinar e quantificar a extensão da presença de áreas em que há uma incapacidade de vasodilatação adequada durante o estresse. O exame normalmente ocorre em repouso e em estresse, com a administração de radionuclídeos de perfusão miocárdica, como tecnécio-99m (^{99m}Tc) sestamibi ou, menos frequentemente, o tálio-201 (Tl-201), por via intravenosa. O fármaco injetado levará à emissão de raios gama em quantidade proporcional à perfusão dos tecidos cardíacos e sua fixação nestes tecidos. Dessa forma, as áreas de menor captação indicam regiões de isquemia relativa ou absoluta (Figura 1) ou, quando reduzida em repouso e em estresse, indicarão áreas de fibrose miocárdica. A etapa de estresse pode ser realizada através de exercício físico quando possível, porém há a possibilidade de injeção de adenosina, dipiridamol e dobutamina para o estresse farmacológico. O estresse farmacológico quando resultante do uso de vasodiladores (adenosina ou dipiridamol) raramente causa isquemia miocárdica verdadeira, e

é capaz de demonstrar áreas em que a vasodilatação está comprometida no estresse, pois na presença de lesões coronarianas que limitem o fluxo sanguíneo há uma progressiva vasodilatação em repouso para manutenção da perfusão miocárdica. Quando há necessidade de vasodilatação durante o estresse, os mecanismos compensatórios podem estar exauridos e observamos uma heterogeneidade da vasodilatação, que é vista como uma redução da perfusão miocárdica regionalmente nas regiões em que há lesões coronarianas obstrutivas.⁽⁹⁾

O estresse físico é o método de escolha para a cintilografia miocárdica de estresse, pois fornece informações preciosas que se somam às obtidas pelos achados cintilográficos, como o estado hemodinâmico e a apresentação clínica de sintomas durante o exercício. Geralmente utiliza-se esteira ergométrica para realização do exercício, podendo este ser realizado também com bicicleta ergométrica. Diversos protocolos podem ser aplicados com o objetivo de aumentar o fluxo sanguíneo coronariano, como o protocolo de Bruce ou o de rampa. Na ausência de contraindicações absolutas ou relativas deve ser a modalidade preconizada. O objetivo do estresse sempre deve ser atingir o máximo de esforço que o paciente puder alcançar, sendo limitado por sintomas. Quando o paciente não atinge a frequência cardíaca submáxima (85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade), preconizamos a realização do

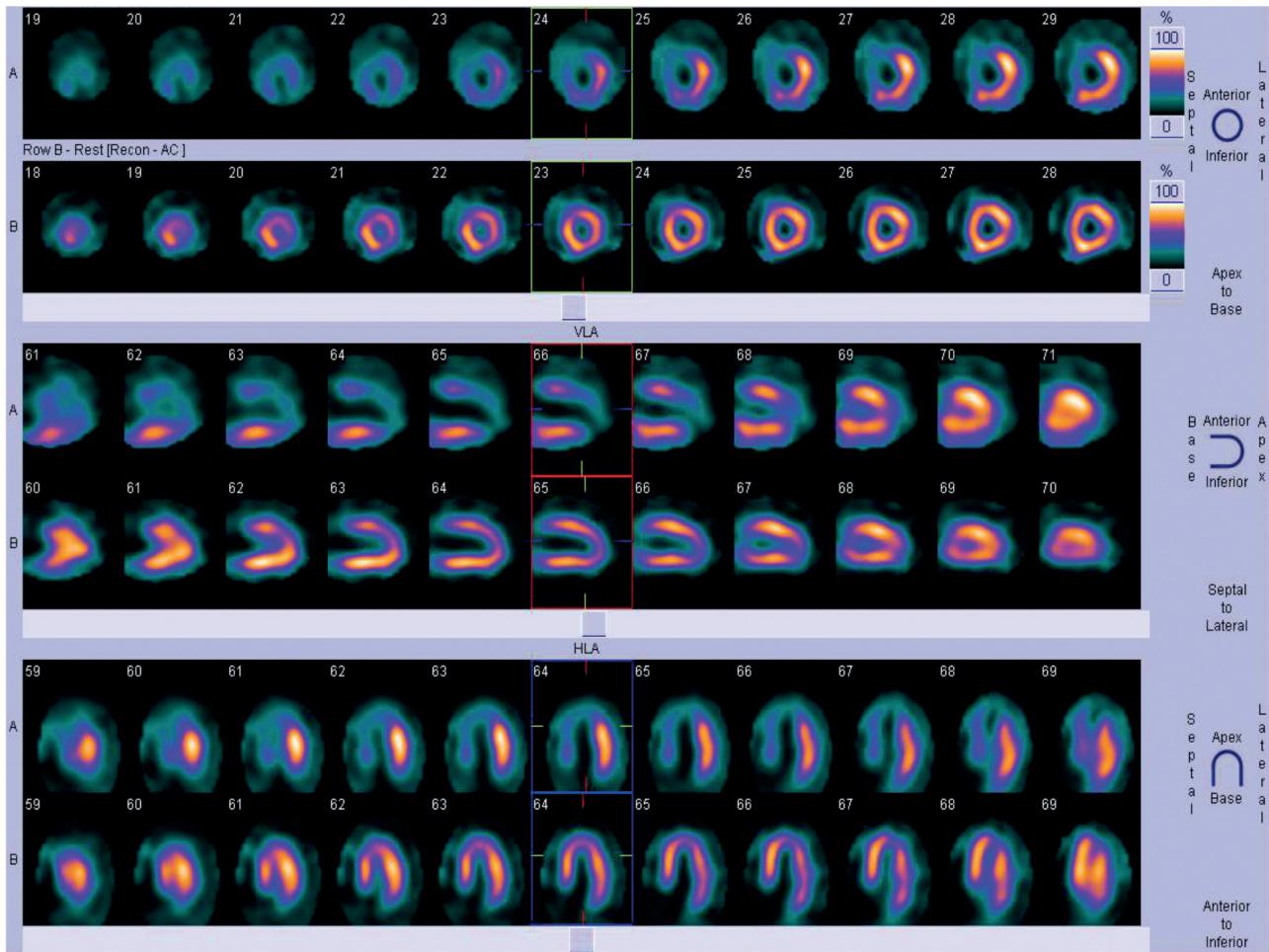


Figura 1

Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando defeito reversível no estresse configurando uma extensa carga isquêmica (> 10% do miocárdico do ventrículo esquerdo) em parede anterior, septal e apical. Ao cateterismo foi demonstrada a presença de lesão de tronco de artéria coronária esquerda.

estresse farmacológico, com o objetivo de manter a adequada sensibilidade do exame para o diagnóstico de DAC. O estresse farmacológico com vasodilatador como adenosina, dipiridamol ou regadenoson (este não disponível no Brasil) deve ser preferido em caso de limitação muscular ou esquelética, insuficiência vascular periférica, doenças neurológicas, obesidade ou presença de

bloqueio de ramo esquerdo. Em um contexto clínico de asma brônquica, bloqueio atrio-ventricular, estenose significativa e bilateral de carótidas, pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, alergias a fármacos, síndrome coronariana aguda com evolução de menos de 24 horas e bradicardia sinusal com frequência cardíaca abaixo de 40 bpm, o uso de vasodilatadores deve ser evitado.⁽¹⁷⁾

Na vigência de contraindicação para estresse físico ou farmacológico vasodilatador, a opção mais frequentemente empregada é a realização de estudo com dobutamina. O efeito inotrópico e cronotrópico positivo da dobutamina acarreta aumento do consumo de oxigênio e da pressão arterial, promovendo vasodilatação e aumento do fluxo coronário tal qual o exercício físico. Os territórios irrigados por artérias comprometidas não aumentarão o fluxo na mesma proporção dos territórios sem obstrução, causando heterogeneidade na perfusão, o que refletirá na quantidade de captação do radiotraçador pelos cardiomiócitos.⁽⁹⁾

A sensibilidade, especificidade e acurácia da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) variam de acordo com a população estudada e com o método de análise utilizado. Em geral, a sensibilidade da CPM é alta, variando de 85% a 95%. Isso significa que a CPM é capaz de detectar com alta probabilidade a presença de DAC em pacientes com suspeita clínica da doença. A especificidade da CPM é um pouco menor, variando de 65% a 85%. Isso significa que a CPM pode apresentar resultados falsos positivos em pacientes sem DAC. A acurácia da CPM é intermediária, variando de 75% a 90%.^(14,18) A principal limitação para a adequada interpretação das imagens cintilográfica é a interferência que partes moles (tecidos da mama ou tecidos subdiafragmáticos

mais frequentemente) causam no trajeto dos raios gama, um fenômeno denominado de atenuação. A atenuação ocorre pela interação da radiação com estes tecidos e leva à redução da qualidade das imagens e pode reduzir tanto a sensibilidade quanto a especificidade da técnica. Diversas formas de correção da atenuação são empregadas com sucesso na prática clínica para melhorar a acurácia do exame, como o uso dos raios X para formação de mapas de correção, utilização de aquisições em múltiplas posições (prona ou sentado) e mesmo o uso de correção de atenuação com algoritmos de inteligência artificial.⁽¹⁹⁻²⁵⁾

USO CLÍNICO DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é mais frequentemente empregada para o diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, seja em pacientes estáveis ou em pacientes admitidos com suspeitas de doença coronariana instável. Os pacientes com probabilidade intermediária a alta de doença coronariana são os que mais se beneficiam da realização do exame, sendo esta indicação amplamente referendada por diretrizes de sociedades internacionais como a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Norte-Americana de Cardiologia.^(4,26) Conforme os pacientes apresentam maior probabilidade de doença coronariana, maior o benefício da utilização de uma técnica funcional em relação às técnicas

anatômicas, como a angiotomografia das artérias coronarianas.⁽²⁶⁾

Uma indicação frequente da cintilografia miocárdica é para avaliar a gravidade e a repercussão funcional da doença coronariana. Frequentemente encontramos pacientes com lesões coronarianas ditas intermediárias (entre 40% a 75% de estenose) e em quem não temos certeza se causam limitação ao fluxo coronariano e/ou são a causa dos sintomas dos pacientes. Neste caso a cintilografia é muito útil para identificar a causa dos sintomas e correlacionar os achados anatômicos com a sua significância funcional. A revascularização miocárdica tem como um dos principais objetivos o alívio da isquemia miocárdica e com poucas exceções é indicada revascularização de uma área de miocárdio que não está sob risco de isquemia em decorrência de uma lesão limitante do fluxo.^(14,27-29)

Um dos pontos fortes da CPM é a sua capacidade de estratificar o risco de desfechos adversos em longo prazo através da quantificação da área de isquemia miocárdica, o que guarda correlação com desfechos em longo prazo. Uma forma comum de expressar a quantificação dos defeitos de perfusão é o mapa polar, que é a representação bidimensional da perfusão miocárdica. O mapa é dividido em 17 segmentos, organizados em um formato de alvo, semelhante a um alvo de dardos. Cada segmento representa uma área específica do coração. A intensidade

da coloração do segmento no mapa polar indica a perfusão do músculo cardíaco nessa área. Os segmentos com perfusão normal são mostrados em cores intensas. Os segmentos com perfusão reduzida ou ausente são mostrados em preto e os segmentos que têm melhora da perfusão no repouso em relação ao estresse, áreas de isquemia, são destacados em branco (Figura 2). A revascularização precoce de pacientes com mais de 10% de isquemia de acordo com a cintilografia parece ser benéfica, conforme demonstrado em estudo recente com mais de 19 mil pacientes que mostrou associação redução nos eventos cardiovasculares adversos.⁽³⁰⁾ No estudo randomizado ISCHEMIA os pacientes com áreas de isquemia extensas se beneficiaram da realização de revascularização miocárdica, como adjunta ao tratamento clínico, com redução da presença de sintomas persistentes e melhora da qualidade de vida.⁽³¹⁾

Além da avaliação diagnóstica e prognóstica a cintilografia também é utilizada para monitoração do tratamento da doença coronariana, na avaliação pré-operatória, na pesquisa de miocárdio viável e na detecção de isquemia em pacientes assintomáticos de alto risco, como aqueles com exames demonstrando calcificação significativa das artérias coronárias (score de cálcio > 100) ou lesões obstrutivas em artérias coronárias. A Tabela 1 lista algumas das principais indicações da cintilografia de perfusão miocárdica.

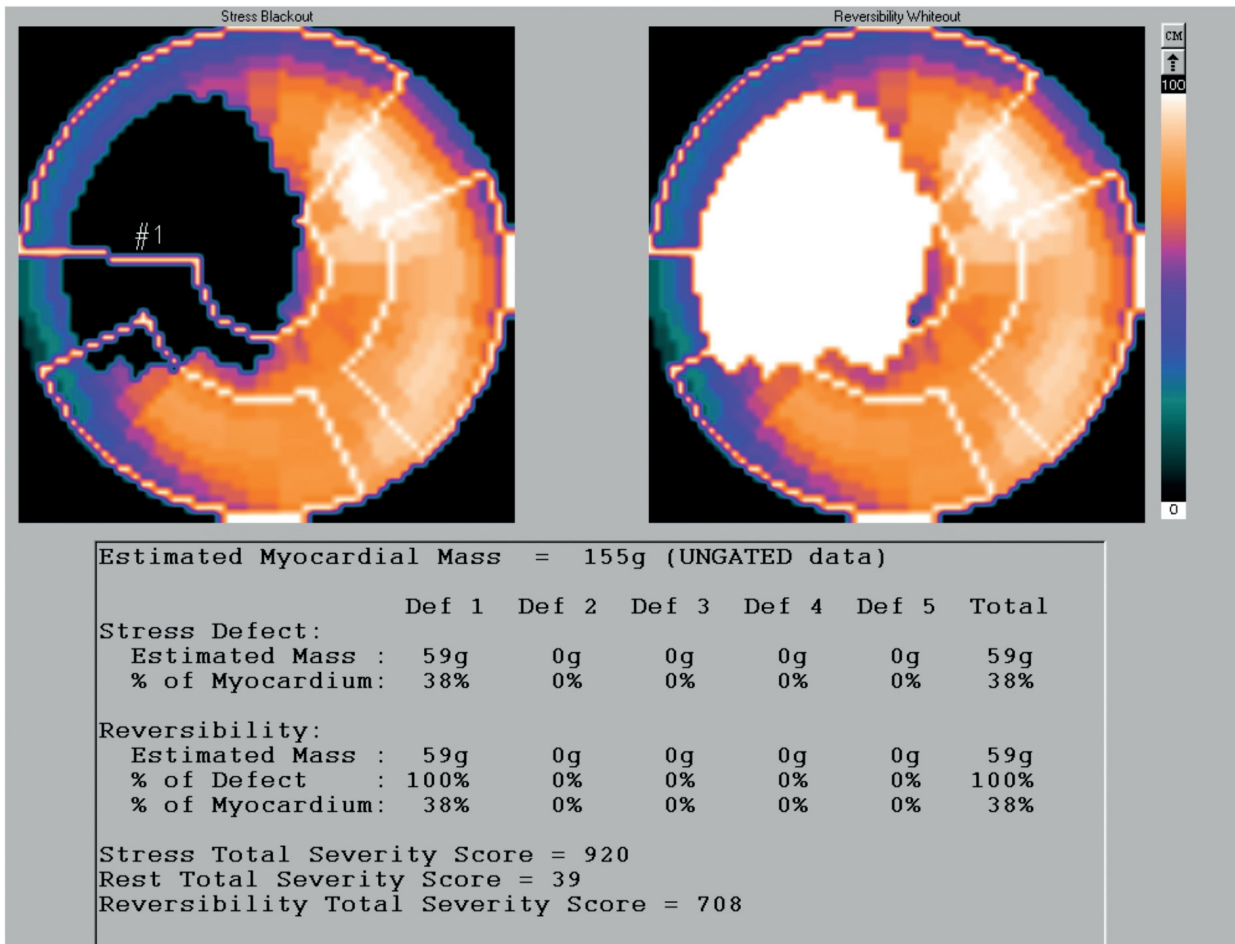


Figura 2

Mapa polar da cintilografia de perfusão miocárdica de estresse e repouso do paciente da Figura 1. Nestas imagens são comparadas as áreas de captação do radiotraçador com um banco de dados de imagens de pacientes normais e se faz uma avaliação quantitativa da extensão e da intensidade da isquemia miocárdica. Neste caso há 38% do miocárdio do ventrículo esquerdo com defeitos reversíveis indicando isquemia importante.

Tabela 1

Principais aplicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica

Aplicações da Cintilografia Miocárdica na Doença Coronariana	Diagnóstico em pacientes com angina ou suspeita de equivalentes anginosos
	Investigação e resultados de teste de estresse diagnósticos inconclusivos
	Avaliação pré-operatória para cirurgia não cardíaca
	Avaliação da resposta ao tratamento medicamentoso ou revascularização miocárdica
	Avaliação de viabilidade miocárdica
	Pacientes assintomáticos com escore de cálcio elevado
	Estratificação de risco de eventos cardiovasculares adversos
	Seleção de pacientes para revascularização miocárdica

IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES DE ALTO RISCO

A cintilografia de perfusão miocárdica se mostra como um exame apropriado para pacientes sintomáticos com DAC, diagnosticados ou não, que possuem risco para um evento cardiovascular.⁽³²⁾ A presença de determinados achados nos exames cintilográficos destes pacientes são especialmente importantes, pois indicam um risco aumentado destes desfechos adversos (>3% de mortalidade anual), sendo que os mais importantes são:

- a. **Extensos defeitos de perfusão miocárdica:** áreas de isquemia miocárdica extensas (acima de 20% do ventrículo esquerdo) ou áreas de isquemia em múltiplos territórios coronarianos são associados a piores desfechos.
- b. **Disfunção ventricular esquerda** em repouso ou queda transitória da função sistólica ventricular esquerda. A presença de fração de ejeção do VE em repouso ou após estresse abaixo de 45% é indicativo de maior risco, bem como a queda de 10% na fração de ejeção após estresse em comparação com os valores de repouso, achado este frequentemente associado ao atordoamento miocárdico.
- c. **Dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda após estresse**, que também está associada à disfunção ventricular esquerda isquêmica.
- d. **Captação pulmonar aumentada** de ^{99m}Tc-sestamibi ou de ²⁰¹Tálio após estresse.

AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO FLUXO SANGUÍNEO CORONARIANO ATRAVÉS DA CINTILOGRAFIA COM CÂMARAS DE SPECT CZT

As técnicas de medicina nuclear são capazes de avaliar de modo quantitativo o fluxo sanguíneo do miocárdio (FSM, medido em mililitros por minuto por grama de miocárdio) e a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (RFSM, que é definida como a razão entre o FSM de estresse e de repouso). Essas medições absolutas do FSM permitem uma quantificação mais precisa do efeito das estenoses coronárias focais na irrigação do miocárdio e conseguem mensurar o impacto funcional de outras formas de lesões coronárias como a aterosclerose difusa e disfunção microvascular. A tomografia por emissão de pósitrons com traçadores de perfusão, como o ⁸²Rubídio ou ¹³N-Amônio, tem sido considerada o método padrão para a avaliação quantitativa do FSM e ampla literatura tem demonstrado ser uma grande ferramenta clínica.^(33,34)

A mensuração quantitativa do fluxo miocárdico é útil por diversos motivos, destacando-se a melhoria na detecção da extensão e gravidade da limitação do fluxo em pacientes com doença coronariana, permitindo a detecção de casos de isquemia balanceada do miocárdio (situações em que a avaliação comparativa da perfusão miocárdica entre as paredes do ventrículo esquerdo pode levar a falsos negativos), bem como a avaliação de doença microvascular.

Uma reserva de fluxo sanguíneo miocárdico normal (RFSM > 2,0) exclui de modo efetivo DAC epicárdica de alto risco, sendo associada a menos de 3% de chance de lesão de tronco de coronária esquerda ou doença trivascular na angiografia invasiva.^(35,36) Da mesma forma, a presença de um Fluxo Sanguíneo no Estresse (FSE) normal e uma Reserva de Fluxo Miocárdico (RFM) acima de 2,0, mesmo em um paciente com aterosclerose obstrutiva, exclui de modo seguro a DAC epicárdica obstrutiva e doença coronariana microvascular como causas dos sintomas dos pacientes.⁽³⁷⁾ Mais importante do que a capacidade diagnóstica das medidas do fluxo sanguíneo do miocárdio parece ser a implicação prognóstica destas informações. Uma RFSM acima de 2,0 está associada a baixo risco de eventos cardíacos adversos, incluindo morte cardíaca e infarto do miocárdio. Da mesma forma, uma redução do FSE e/ou da RFMS se associam a maior risco de eventos cardíacos adversos:⁽³⁸⁾

- a) RFM e FSE concordantemente anormais se associam com maior alto risco (mortalidade cardíaca > 3%/ano)
- b) RFM e FSE concordantemente normais se associam com menor risco (mortalidade cardíaca < 0,5%/ano)
- c) Discordância: baixo FSE (< 1,8) com RFM preservada (>2,0) identifica pacientes com aterosclerose epicárdica que têm baixo índice de eventos adversos (<1%) e em que a revascularização é de pouco benefício potencial.

Mais recentemente, equipamentos de cintilografia SPECT com detectores de estado sólido de cádmio-zinco-telúrio (CZT) têm demonstrado capacidade de quantificação do fluxo sanguíneo miocárdio de modo análogo ao obtido em equipamentos de PET.^(39,40) Estes equipamentos têm maior sensibilidade de contagens de radiação e podem realizar imagens tomográficas dinâmicas SPECT capazes de mensurar o fluxo sanguíneo. Agostini et al.⁽¹²⁾ realizaram um estudo comparativo com PET como padrão ouro e demonstraram que a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da RFSM pela técnica de SPECT-CZT dinâmico com ^{99m}Tc-sestamibi é factível e confiável. Apesar da técnica superestimar os fluxos de estresse e de repouso, a RFSM foi similar à mensurada pelo PET pelo fato de ser uma razão entre os valores medidos, e assim pouco afetada por superestimativa. De modo encorajador, os pesquisadores demonstraram uma acurácia de 97% da RFSM pelo CZT-SPECT para identificação da RFSM anormal pelo PET. Entretanto, uma limitação observada neste estudo é a quantificação absoluta dos fluxos em comparação com o padrão ouro, pois os valores obtidos para a RFSM tiveram um melhor valor diagnóstico (AUC de 0,96) comparado ao FSM (AUC de 0,77).⁽¹²⁾ Apesar de demonstradas factibilidade e segurança da técnica em equipamento CZT SPECT, ainda há um grande potencial de melhorias e necessidade de mais estudos com validação em diferentes cenários para torná-la mais

robusta e aumentar a sua aplicabilidade clínica. Estudos recentes demonstraram que técnicas matemáticas de melhorias das imagens podem ter um impacto muito positivo na reprodutibilidade dos achados.⁽⁴⁰⁾ Na Figura 3 ilustramos a imagem de uma cintilografia com adenosina realizada para a avaliação da RFSM que demonstrou valores difusamente reduzidos em um paciente com história de revascularização miocárdica e que se queixava de cansaço aos esforços. A redução da RFSM global com comprometimento de todos os territórios coronarianos motivou a realização

do estudo coronariano invasivo que confirmou a presença de doença em todas as três artérias coronárias principais, fato insuspeito com a análise isolada das imagens de perfusão miocárdica pela técnica tradicional. Estas informações contribuem de modo muito significativo para o manejo clínico dos pacientes com DAC.

ASPECTOS ÉTICOS E SEGURANÇA DOS PACIENTES

Os aspectos bioéticos que envolvem exames de imagem na cardiologia muito se relacionam com uma competição criada

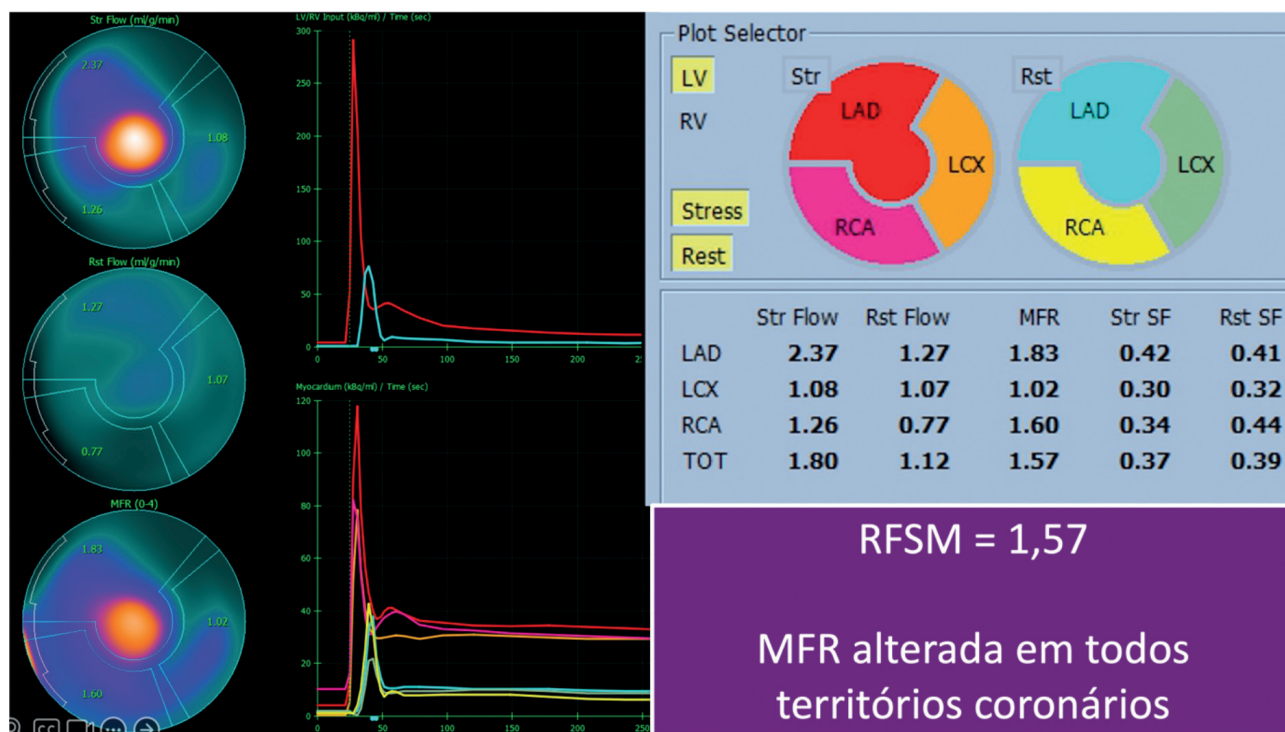


Figura 3

Cintilografia miocárdica com técnica de aquisição tomográfica dinâmica em equipamento de CZT para realização da medida quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva de fluxo demonstrando redução da reserva de fluxo global para 1,57 (valor de referência > 2,0)

entre esses métodos modernos e a prática clínica à beira do leito, em que frequentemente a segunda é abandonada. Atualmente, há uma pressão, inclusive por parte de pacientes, para a realização de exames de modo fútil. Numa visão utilitarista da medicina moderna, prioriza-se a utilização da tecnologia em detrimento da anamnese e do exame físico, terceirizando a clínica para as máquinas. No entanto, para uma prática de saúde adequada, deve-se somar essas duas soberanias da medicina, gerando uma conexão entre o clínico e o médico da área de imagem. O respeito às indicações apropriadas de utilização do exame é fundamental para o melhor uso na prática e para evitar situações de excessos de diagnósticos e de tratamentos (*overdiagnosis e overtreatment*).⁽⁴¹⁾

São baixos os riscos associados à cintilografia de perfusão miocárdica, pois a técnica se destaca como sendo segura e não invasiva, com mortalidade abaixo de 0,01%, sendo importante evitar a sua utilização em pacientes com doença coronariana instável em que o estresse cardíaco pode estar associado a complicações.⁽⁴²⁾ Além disso, o uso de qualquer técnica que envolva radiação ionizante deve ser otimizado e apropriado. A exposição a essas radiações pode causar muitos efeitos adversos, como os estocásticos e os determinísticos.⁽⁴³⁾ Os riscos de ocorrência dos primeiros são diretamente proporcionais à quantidade de radiação recebida e um exemplo é o surgimento de células neoplásicas a partir

de mutações. Já os efeitos determinísticos estão relacionados à morte celular nos tecidos, que pode ou não ser compensada pelo reparo a depender do limiar, o que não ocorre com os níveis utilizados em exames diagnósticos de medicina nuclear. Sob essa perspectiva, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) recomenda “boas práticas” que devem ser seguidas para diminuir essa exposição, como a não utilização de Tl-201 ou duplo-isótopo como protocolo preferencial, a utilização de fase única de estresse e o limite máximo de 36mCi de Tc-99m em uma única injeção. Destacam-se estratégias de redução de doses de radiação que podem ser instituídas por serviços de medicina nuclear, como a utilização de *hardwares* e aparelhos de alta tecnologia para fornecer melhor resolução das imagens e eliminar atenuação de partes moles, ou a utilização de posição prona do paciente em conjunto com fase única de estresse.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Muitos dos avanços tecnológicos na cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) estão relacionados à possibilidade de automação do processamento das imagens e das atividades com necessidade de intervenção humana durante a avaliação e elaboração do laudo. Os *softwares* mais atuais já são capazes de realizar algumas tarefas que normalmente são executadas

pelo médico nuclear, como por exemplo a segmentação do ventrículo esquerdo, obtenção de parâmetros quantitativos, gerar mapas polares, realizar correções na segmentação e analisar o exame para emitir um laudo final.⁽¹⁶⁾ Uma dificuldade para a implementação em massa dessas ferramentas é a necessidade de intervenção humana em diversos passos para garantir que o trabalho está sendo executado corretamente.⁽⁴⁷⁾

Azadani et al.⁽³⁰⁾ avaliaram o impacto da revascularização precoce em relação a eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) com o uso de uma técnica totalmente automatizada para quantificação da isquemia. Essa abordagem apresenta a vantagem de poder ser uniformemente aplicada, com boa reprodutibilidade, em estudos multicêntricos, visto que não depende da experiência das equipes de cada serviço. Este estudo multicêntrico com 19.088 participantes concluiu que a conduta de revascularização em pacientes com isquemia miocárdica quantificada acima de 10% tinha uma redução de eventos cardíacos adversos maiores, diferentemente do que foi proposto pelo estudo ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches).⁽³¹⁾ Já o estudo de Otaki et al., sobre a mesma base de dados, comparou a capacidade de predição de ECAM com métodos totalmente automatizados em relação à avaliação visual, não relatando diferenças significativas.⁽⁴⁸⁾ Ao verificar

tais resultados, nota-se que as técnicas automatizadas têm o potencial de uniformizar e melhorar a qualidade das análises, entretanto os resultados são dependentes das técnicas empregadas e do referencial de comparação estabelecido.

Hu et al. utilizaram aprendizado de máquina (*machine learning*) para tomar a decisão de cancelamento da aquisição imagens SPECT em repouso, tendo um prognóstico melhor quando comparado à mesma decisão tomada por médicos ao avaliarem as imagens e seguirem protocolos clínicos.⁽⁴⁹⁾

Nota-se que os recentes avanços em medicina nuclear apontam para a automatização de tarefas, redução de tempo com atividades transacionais, ganho de eficiência, melhor poder preditivo e melhor avaliação de risco e prognóstico. Como essas abordagens se baseiam no uso de ferramentas computacionais e estatísticas, é fundamental que se disponha de bases de dados disponíveis, confiáveis e organizadas para desenvolvimento dos modelos.

USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Uma das mais excitantes áreas de desenvolvimento da cintilografia miocárdica é a integração das ferramentas de inteligência artificial. O primeiro registro do termo Inteligência Artificial (IA) ocorreu em uma conferência em 1956 denominada “Dartmouth Summer Research Project on

Artificial Intelligence”, apesar de que discussões anteriores sobre uma “inteligência” associada às máquinas já estivessem sendo investigadas, como por exemplo no teste de Turing em 1950.⁽⁵⁰⁾ Apesar de difícil definição formal, a IA pode ser descrita como programas de computador que podem simular algumas das características da inteligência humana, como por exemplo o reconhecimento de padrões, entendimento e expressão da linguagem, planejamento, reconhecimento de imagens, sons, dentre outras atividades que integrem mais de uma dessas modalidades.⁽⁵¹⁾

Dentre as principais aplicações em potencial da IA na CPM, pode-se citar a classificação de imagens, segmentação do miocárdio e plano valvar na segmentação do ventrículo esquerdo, melhoria de resolução, correção de artefatos e desvios de aquisição, redução de ruídos para aquisição de imagens com doses ultrabaixas de radiação, reconstrução 3D automática integrando com imagens de tomografia computadorizada, correlação de imagens com múltiplas variáveis clínicas para avaliação de prognóstico e elaboração de laudo de forma semiautomatizada.^(51,52) Na Figura 4 observamos uma aplicação prática da inteligência artificial já em uso clínico, em que um banco de dados com uso de redes neurais em ferramenta de aprendizado profundo (*deep learning*) contribui para melhora da qualidade de imagens com correção da atenuação dos fótons na parede inferior. A técnica permite a identificação precisa da normalidade da imagem.

Papandrianos et al. aplicaram a IA para construir um modelo preditivo para a presença ou não da doença arterial coronariana, com um conjunto de dados de 647 pacientes. Nesse estudo eles utilizaram somente as imagens, sem nenhuma informação clínica, de modo a comparar as previsões do modelo com a avaliação de dois médicos nucleares experientes. O modelo desenvolvido foi uma rede neural convolucional, nomeado de RGB-CNN (*Red, Green, Blue convolutional neural network*), que obteve resultados de acurácia de 91,86%. Os resultados foram promissores, mas ainda há incertezas de como esse método pode ser efetivamente incorporado à prática clínica.⁽⁵²⁾

Observa-se que com o avanço dos modelos de IA nos últimos anos, novas ferramentas estão sendo desenvolvidas de modo a melhorar as capacidades diagnósticas dos exames de medicina nuclear. Esses recursos são adicionados ao arsenal dos médicos nucleares, agilizando a execução dos exames e preparação do laudo, além de melhora das capacidades preditivas, configurando benefícios para todas as partes envolvidas. Considerando a multimodalidade das ferramentas de IA podendo receber ou entregar diferentes formatos de dados, como imagens, vídeos, texto e áudio, vale destacar que muitos dos problemas em medicina nuclear ainda estão sendo formulados e provavelmente dependerão da capacidade de processar diferentes tipos de dados de modo a serem mais

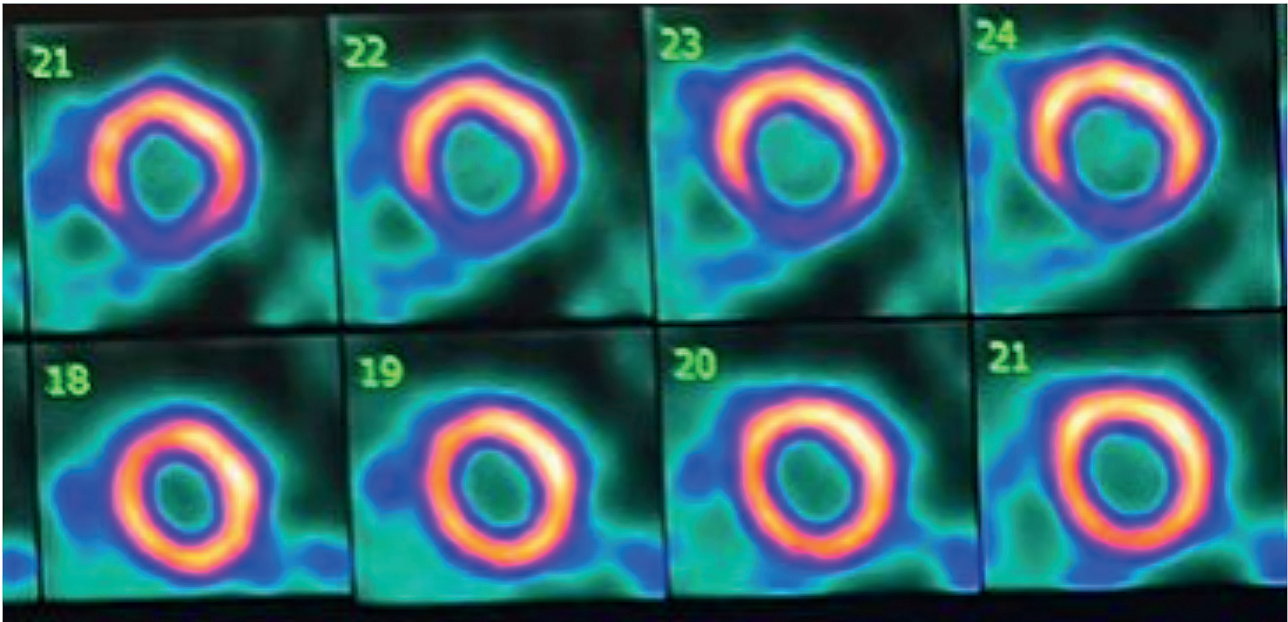


Figura 4

Na primeira linha observamos a imagem cintilográfica sem correção de atenuação com redução da concentração do traçador na parede inferior. Na linha inferior após utilização do software Truccor® foi realizada a correção de atenuação com banco de dados em ferramenta de *deep learning*. Observar a normalização das imagens com desaparecimento do defeito de perfusão na parede inferior.

generalistas e integrados. A maioria dos estudos identificados na literatura mostra aplicações específicas, sendo a integração e generalização um passo importante para tornar esses modelos de IA mais próximos da capacidade humana.

CONCLUSÃO

Os avanços contínuos na cintilografia de perfusão miocárdica representam melhorias significativas no campo da medicina cardiovascular. As inovações tecnológicas e metodológicas têm aprimorado a sensibilidade, a especificidade e a precisão

diagnóstica da técnica, permitindo uma avaliação mais refinada da perfusão sanguínea do miocárdio. Além disso, a automação e a quantificação objetiva proporcionam uma abordagem mais eficiente e reproduzível, promovendo uma interpretação clínica mais robusta. À medida que a cintilografia de perfusão miocárdica continua a evoluir, sua capacidade de desempenhar um papel fundamental na identificação precoce e no monitoramento da doença arterial coronariana, bem como na orientação de estratégias terapêuticas, destaca-se como um recurso indispensável na prática clínica contemporânea.

REFERÊNCIAS

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec;82(25):2350-473.
2. Maria Moraes de Oliveira G, Campos Caldeira Brant L, Anne Polanczyk C, Carvalho Malta D, Biolo A, Ramos Nascimento B, et al. Cardiovascular Statistics-Brazil 2023. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2023;1-132. Disponível em: www.ibge.gov.br
3. Mordi IR, Badar AA, John Irving R, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. Vol. 13, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 427-37.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;1-71.
5. Li DL, Kronenberg MW. Myocardial Perfusion and Viability Imaging in Coronary Artery Disease: Clinical Value in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Guidance. *American Journal of Medicine*. 2021 Aug 1;134(8):968-75.
6. de Azevedo JC, Ferreira Junior DS, Vieira FC, Prezotti LS, Simões LS, Nacif MS, et al. Correlation between myocardial scintigraphy and CT angiography in the evaluation of coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3).
7. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomog. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(4):379-87. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3348589&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Reeves RA, Halpern EJ, Rao VM. Cardiac imaging trends from 2010 to 2019 in the medicare population. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021 Oct 1;3(5).
9. Eduardo Mastrocola L, Juarez Amorim B, Vicente Vitola J, Soares Brandão SC, Blacher Grossman G, Souza Leão Lima De R, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Feb 1;114(2):325-428.
10. Jimenez-Heffernan A, Butt S, Mesquita CT, Massardo T, Peix A, Kumar A, et al. Technical aspects of gated SPECT MPI assessment of left ventricular dyssynchrony used in the VISION-CRT study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021 Jun 1;28(3):1165-71.
11. Bailly M, Ribeiro MJ, Angoulvant D. Combining flow and reserve measurement during myocardial perfusion imaging: A new era for myocardial perfusion scintigraphy? Vol. 114, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 818-27.
12. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90.
13. Gimelli A, Liga R, Giorgetti A, Favilli B, Pasanisi EM, Marzullo P. Determinants of left ventricular mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2015; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-015-0247-8>
14. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 May;69(17):2212-41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717303856>
15. de Souza-Filho EM, de Amorim Fernandes F. Deep Learning and Artificial Intelligence in Nuclear Cardiology. In: *Nuclear Cardiology*. Cham: Springer International Publishing; 2021.

16. Filho EM de S, Fernandes F de A, Soares CL de A, Seixas FL, Dos Santos AASMD, Gismondi RA, et al. Artificial intelligence in cardiology: Concepts, tools and challenges-“the horse is the one who runs, you must be the jockey.” Vol. 114. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2020. p. 718-25.
17. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016 Jun 1;23(3):606-39.
18. Gimelli A, Pugliese NR, Buechel RR, Coceani M, Clemente A, Kaufmann PA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of patients with coronary artery disease: The AMICO registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Mar 1;23(3):372-80.
19. Pazhenkottil AP, Ghadri JR, Nkoulou RN, Wolfrum M, Buechel RR, Kuest SM, et al. Improved Outcome Prediction by SPECT Myocardial Perfusion Imaging After CT Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine [Internet]*. 2011;52(2):196-200. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.110.080580>
20. Wolak A, Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, Berman DS, Germano G. Quantitative diagnostic performance of myocardial perfusion SPECT with attenuation correction in women. *J Nucl Med [Internet]*. 2008 Jun [Citado em: 2014 Jun 20];49(6):915-22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483092>
21. Ou X, Jiang L, Huang R, Li F, Zhao Z, Li L. Computed tomography attenuation correction improves the risk stratification accuracy of myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun [Internet]*. 2013;34(5):495-500. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478588>
22. Grüning T, Brogsitter C, Khonsari M, Jones IW, Ormsby PL, Burchert W. X-ray-based attenuation correction of myocardial perfusion scans: practical feasibility and diagnostic impact. *Nucl Med Commun [Internet]*. 2006 Nov;27(11):853-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021424>
23. Yamauchi Y, Kanzaki Y, Otsuka K, Hayashi M, Okada M, Nogi S, et al. Novel attenuation correction of SPECT images using scatter photopeak window data for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol [Internet]*. 2014 Feb [Citado em: 2014 May 22];21(1):109-17. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185582>
24. Hoefflinghaus T, Husmann L, Valenta I, Moonen C, Gaemperli O, Schepis T, Namdar M, Koepfli P, Siegrist PT, Kaufmann PA. Role of attenuation correction to discriminate defects caused by left bundle branch block versus coronary stenosis in single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med*. 2008 Nov;33(11):748-51. doi: 10.1097/RLU.0b013e318187ee9c. PMID: 18936604.
25. Takamura T, Horiguchi Y, Kanna M, Matsushita H, Sudo Y, Kikuchi S, et al. Validation of prone myocardial perfusion SPECT with a variable-focus collimator versus supine myocardial perfusion SPECT with or without computed tomography-derived attenuation correction. *Ann Nucl Med*. 2015;29(10):890-6.
26. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):e187-285.
27. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease for the FAME 2 Trial Investigators*. *N Engl J Med [Internet]*. 2014 [Citado em: 2017 Dec 31];371:1208-17. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1408758>
28. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan, Maron D, Kostuk et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
29. Shaw LJ, Blankstein R, Brown DL, Dhruva SS, Douglas PS, Genders TSS, et al. Controversies in Diagnostic Imaging of Patients With Suspected Stable and Acute Chest Pain Syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;12(7):1254-78.
30. Azadani PN, Miller RJH, Sharir T, Diniz MA, Hu LH, Otaki Y, et al. Impact of Early Revascularization on Major Adverse Cardiovascular Events in Relation to Automatically Quantified Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar 1;14(3):644-53.

31. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1395-407.
32. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, Arsanjani R, Shalev A, Otaki Y, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016 Jun 1;23(3):530-41.
33. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1639-53.
34. Kitkungvan D, Johnson NP, Roby AE, Patel MB, Kirkeeide R, Gould KL. Routine Clinical Quantitative Rest Stress Myocardial Perfusion for Managing Coronary Artery Disease: Clinical Relevance of Test-Retest Variability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):565-77.
35. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther [Internet]*. 2017;7(2):206-18. Disponível em: <http://cdt.amegroups.com/article/view/14599/14845>
36. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011;58(7):740-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.065>
37. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136(24):2325-36.
38. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):662-9.
39. Henrique de Souza AC do A, Gonçalves BKD, Tedeschi A, de Souza Leão Lima R. Quantification of coronary flow reserve with czt gamma camera in the evaluation of multivessel coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Oct 1;111(4):635-7.
40. de Souza AC do AH, Harms HJ, Martell L, Bibbo C, Harrington M, Sullivan K, et al. Accuracy and Reproducibility of Myocardial Blood Flow Quantification by Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2022 Jun 8; Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.122.013987>
41. Mesquita C. Excess diagnosis in cardiology: the overdiagnosis issue. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2015;28(3):163-4.
42. Eduardo Mastrocola L, Juarez Amorim B, Vicente Vitola J, Soares Brandão SC, Blacher Grossman G, Souza Leão Lima De R, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Feb 1;114(2):325-428.
43. Fernandes F de A, Santos AASMD dos, Oliveira A de, Mesquita CT. Challenges and Opportunities in the use of Ionizing Radiation for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019.
44. Dondi M, Kashyap R, Pascual T, Paez D, Nunez-Miller R. Quality management in nuclear medicine for better patient care: the IAEA program. *Semin Nucl Med [Internet]*. 2013 May [cited 2014 Jun 22];43(3):167-71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561453>
45. Orellana P, Mut F, Estrada E, Lette MM, Pellet O, Morozova O, et al. Status of Nuclear Medicine in Latin America and the Caribbean: IAEA Analysis of Development in the Past 6 Years.
46. Rodrigues CVB, Oliveira A, Wiefels CC, Leão M de S, Mesquita CT. Current practices in myocardial perfusion scintigraphy in Brazil and adherence to the IAEA recommendations: Results of a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Feb 1;110(2):175-80.

47. Motwani M, Berman DS, Germano G, Slomka P. Automated Quantitative Nuclear Cardiology Methods. Vol. 34, Cardiology Clinics. W.B. Saunders; 2016. p. 47-57.
 48. Otaki Y, Betancur J, Sharir T, Hu LH, Gransar H, Liang JX, et al. 5-Year Prognostic Value of Quantitative Versus Visual MPI in Subtle Perfusion Defects: Results From REFINE SPECT. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;13(3):774-85.
 49. Hu LH, Miller RJH, Sharir T, Commandeur F, Rios R, Einstein AJ, et al. Prognostically safe stress-only single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging guided by machine learning: Report from REFINE SPECT. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Jun 1;22(6):705-14.
 50. Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial intelligence in nuclear medicine. Journal of Nuclear Medicine. 2019 Sep 1;60(9):29S-37S.
 51. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2019. p. 1317-35.
 52. Papandrianos NI, Feleki A, Papageorgiou EI, Martini C. Deep Learning-Based Automated Diagnosis for Coronary Artery Disease Using SPECT-MPI Images. J Clin Med. 2022 Jul 1;11(13).
-

Febre amarela: uma trilha inacabada

Yellow fever: an unfinished trail

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras (MD, PhD)

Professora Associada do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Diretora do Núcleo de Enfrentamento e Estudos de Doenças Infecciosas Emergentes e Reemergentes (NEEDIER), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Membro da Equipe Médica do Centro de Informação para Viajantes (Cives), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Luciana Gomes Pedro Brandão (MD, PhD)

Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa em Imunização e Vigilância em Saúde (LIVS), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Brasil.

Guilherme Sant'Anna de Lira (MD)

Doutorando do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Inflamação, Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Médico da Equipe do NEEDIER - UFRJ

Correspondência

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Avenida Carlos Chagas Filho, 791 - Cidade Universitária

Rio de Janeiro-RJ CEP: 21941-599

E-mail: tmartapc@medicina.ufrj.br

RESUMO

A febre amarela (FA) é uma infecção aguda causada por um flavivírus transmitido principalmente por mosquitos dos gêneros *Haemogogus*, *Sabethes* e *Aedes* que afetam humanos e primatas não humanos (PNH). A doença é endêmica e enzoótica em várias regiões tropicais nas Américas e na África, com surtos periódicos. Na sua forma mais grave, causa febre hemorrágica com alta taxa de letalidade (20% a 50%). Apesar de existir uma vacina segura e eficaz desde 1937, a existência do ciclo silvestre de transmissão envolvendo mosquitos e PNH torna a erradicação inviável. Nos últimos anos, surtos explosivos vêm sendo documentados na África e América do Sul. O risco de epidemias, especialmente em ambientes urbanos densamente povoados, aumentou substancialmente devido à reinvasão do *Aedes aegypti* em áreas urbanas, à urbanização rápida e desorganizada, à intensa mobilidade populacional e à diminuição da cobertura vacinal. É importante ressaltar que as pessoas que viajam para regiões endêmicas representam uma população em risco de exposição ao vírus da FA, e uma vez infectadas podem contribuir para a disseminação da doença para áreas não endêmicas. A vacinação é recomendada para pessoas com mais de 9 meses de idade que moram ou que viajam para áreas endêmicas. Os eventos recentes de reemergência da doença reforçam a relevância da FA como uma grave ameaça para a saúde humana e a necessidade de uma melhor compreensão e monitoramento da doença.

Palavras-chave: Arboviroses; Febre amarela; Vírus da febre amarela; Flavivírus; Vacina da febre amarela; Medicina de viagem.

ABSTRACT

Yellow fever (YF) is an acute hemorrhagic flavivirus infection that is transmitted primarily by mosquitoes of the *Haemogogus*, *Sabethes* and *Aedes* genera, and affects humans and non-human primates (NHP). The disease is endemic and enzootic in several tropical regions in the Americas and Africa, with periodic upsurges and outbreaks. In its most severe form, it causes a hemorrhagic fever which has a high (25-50%) case-fatality rate. Besides the availability of safe and effective vaccines since 1937, the existence of a sylvatic cycle of transmission involving wild mosquitoes and NHPs makes eradication impractical. In recent years, explosive outbreaks have been documented in Africa and South America. The risk of major YF epidemics, especially in densely populated urban settings, has greatly increased due to reinvasion of urban settings by *Aedes aegypti*, rapid urbanization, intense population mobility, and waning immunization coverage. Importantly, people traveling to endemic regions represent a population at risk for YF virus exposure, and once infected, may contribute to disease spread to non-endemic areas. Vaccination is recommended for aged 9 months and older who live in or travel to endemic areas. The unusual resurgence events emphasize the relevance for considering YF as a serious threat to human health as well as the need to better understand and monitor the disease.

Keywords: Arboviroses; Yellow fever; Yellow fever virus; Flavivirus; Yellow fever vaccine; Travel Medicine.

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA), primeira febre hemorrágica descrita, é uma doença viral aguda, potencialmente fatal, transmitida por mosquitos

infectados. O vírus da febre amarela (VFA) teve origem na África e chegou ao Novo Mundo através do tráfico de escravos, com a primeira epidemia nas Américas relatada na península de Yucatán, em 1648.⁽¹⁾ Historicamente, a FA foi uma das grandes causas de morte por doenças infecciosas da humanidade. Epidemias de FA dizimaram milhares de pessoas na Europa, na África e nas Américas, contribuíram para o fracasso de missões militares e interromperam importantes projetos de engenharia, como as primeiras tentativas de construção do Canal do Panamá. Apesar da disponibilidade de uma vacina segura e altamente eficaz desde a década de 1930, a FA persiste como doença relevante para a saúde pública, afetando cerca de 80 mil a 170 mil pessoas por ano em regiões tropicais da África e da América do Sul, com 29 a 60 mil óbitos, a maior parte na África.⁽²⁾ Adicionalmente, representa um risco considerável para os viajantes não vacinados que viajam para áreas endêmicas.

Os aumentos recentes na densidade e distribuição do vetor urbano, o *Aedes aegypti*, bem como a intensificação da mobilidade da população intensificam o risco de introdução e disseminação da FA em áreas de baixa cobertura vacinal que nunca haviam sido afetadas (emergência) ou se viram livres (reemergência) da doença há décadas. Os surtos recentes colocaram sob risco centenas de milhões de pessoas não vacinadas, demonstrando como a ameaça da febre amarela além das clássicas áreas

endêmicas tem sido subestimada⁽³⁾ e ressaltando a importância de desenvolver ferramentas eficazes na prática clínica e nas políticas de saúde pública.

2. ETIOLOGIA

O vírus da febre amarela (VFA) é um vírus RNA de fita simples, encapsulado, membro protótipo do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (do latim *flavus*, “amarelo”), um grupo de vírus que são transmitidos entre vertebrados por vetores artrópodes. A nível genômico, distinguem-se sete genótipos principais,⁽⁴⁾ representando a África Ocidental (dois), África Centro-Oriental e Angola (três) e a América do Sul (dois). Apesar dos diferentes genótipos, o VFA é antigenicamente conservado, com um único sorotipo, o que é fundamental para a efetividade da vacina.

3. TRANSMISSÃO

A principal forma de transmissão do vírus da febre amarela é através da picada de fêmeas infectadas de mosquitos *Aedes* spp., *Haemagogus* spp. ou *Sabethes* spp.⁽⁵⁾ Ocasionalmente, foram documentados casos transmitidos por via perinatal, amamentação, transfusão de sangue e transmissão laboratorial.

A infecção do mosquito ocorre através da ingestão de sangue contaminado de seres humanos ou primatas não humanos (PNH). Cerca de 10 dias após (variando de 2 a 37 dias), em uma temperatura de 25°C,

o vírus passa a ser secretado na saliva e o vetor é capaz de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível durante um novo repasto. Esta fase no mosquito corresponde ao período de incubação extrínseco.

Tanto os seres humanos quanto os PNH apresentam viremia suficiente para infectar os mosquitos, e ambos são vulneráveis à infecção e ao adoecimento. Os mosquitos são os principais reservatórios do vírus, permanecendo infectados ao longo de toda a vida (1 a 3 meses)⁽⁶⁾ e transmitindo o vírus por via transovariana. Os ovos infectados dos mosquitos podem resistir à estação seca. Adicionalmente, a transmissão venérea nos mosquitos *Aedes* pode ter um papel na manutenção das arboviroses em períodos interepidêmicos.⁽⁵⁾ Na natureza, o vírus é mantido no ciclo enzoótico pelos mosquitos e os PNH, o que torna impraticável a erradicação da doença.

Três tipos de ciclos de transmissão foram bem caracterizados na febre amarela.⁽⁷⁾ No *ciclo silvestre*, a transmissão é feita por intermédio de mosquitos dos gêneros *Haemagogus* spp. e *Sabethes* spp. e perpetua-se através da infecção de PNH e da transmissão transovariana no próprio mosquito. Ocasionalmente, indivíduos suscetíveis (não vacinados) que entram em área de floresta por motivo de trabalho ou viagem podem adquirir a doença. No *ciclo intermediário* (savana), exclusivo da África, mosquitos semidomésticos que se reproduzem em árvores (como por exemplo *A. africanus*) infectam macacos e humanos

em áreas limítrofes de savanas, levando a uma transmissão constante de febre amarela entre mosquitos, PNH e seres humanos. O ciclo intermediário pode facilitar a disseminação da doença para áreas urbanas com maior densidade populacional. O *A. albopictus*, um vetor muito eficiente na transmissão da febre amarela, pode também desempenhar um papel de “vetor ponte” na ligação entre o ciclo intermediário e urbano.^(3,8) No *ciclo urbano*, um indivíduo infectado retornando da área de selva ou de savana introduz o vírus em áreas urbanas altamente povoadas, com alta densidade de *A. aegypti* e muitas pessoas suscetíveis. Nesse cenário, o mosquito infectado transmite febre amarela de pessoa para pessoa e grandes epidemias podem ocorrer.

4. EPIDEMIOLOGIA

a. Distribuição geográfica

A febre amarela é endêmica e intermitentemente epidêmica na África subsaariana e na América do Sul, onde 42 países são considerados endêmicos e de risco elevado para reemergência da FA, com possibilidade de surtos explosivos. Curiosamente, embora o principal vetor do VFA, o *A. aegypti*, seja amplamente distribuído na Ásia, não há registro de transmissão autóctone neste continente. Na Europa, até o momento presente, o vetor potencialmente implicado (*A. aegypti*) não se estabeleceu de forma persistente e, conseqüentemente, o risco de transmissão

nessa região não é significativo. Contudo, o *A. albopictus* está presente em várias partes da Europa e na América do Norte, e o risco de transmissão por esta espécie não pode ser completamente excluído.⁽⁹⁾

Durante a primeira metade do século 20, o controle dos mosquitos e a vacinação em massa eliminaram a transmissão do VFA em áreas urbanas. Entretanto, casos esporádicos de FA associados ao ciclo silvestre e pequenos surtos em áreas rurais continuavam sendo registrados.⁽¹⁰⁾ Nas décadas de 1960 e 1980, um aumento da atividade do VFA foi observado na África. Subsequentemente, surtos ocorreram na Argentina, no Paraguai e no sul do Brasil (2007-2009), em Uganda (2010) e no Sudão e na Etiópia (2012-2013).

Estima-se que a cada ano ocorram cerca de 109.000 casos graves de FA nas áreas endêmicas, com 51.000 óbitos.⁽¹¹⁾ Esses números provavelmente são subestimados, visto que a maioria dos casos de FA é leve e não diagnosticada ou ocorre em áreas remotas com acesso restrito a serviços de saúde. Ademais, a capacidade laboratorial limitada e os serviços precários de vigilância contribuem para a subnotificação em muitos países endêmicos.

Mais recentemente, surtos contínuos de FA vêm afetando áreas endêmicas na África Ocidental e nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, aproximando-se perigosamente de áreas densamente povoadas. Casos graves, incluindo óbitos, têm sido relatados entre residentes não vacinados e viajantes para

essas regiões.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Consequentemente, a FA reemergiu como uma ameaça internacional de relevância em saúde pública.⁽¹⁵⁾

b. Surtos recentes

Em 2015-2016, um surto explosivo ocorreu em Angola e se estendeu regionalmente para a República Democrática do Congo. Até julho de 2016, um total de 3.552 casos suspeitos, incluindo 875 casos confirmados e 355 óbitos, foram notificados pelas 18 províncias de Angola, com a maioria dos casos ocorrendo na Província de Luanda.⁽¹⁶⁾ O surto resultou em infecção de trabalhadores expatriados, incluindo pelo menos 11 trabalhadores que retornaram para a China, com um óbito.⁽¹⁷⁾ Esses casos confirmados na China foram os primeiros casos de FA importados para a Ásia. Embora não tenham sido identificados casos secundários, com a presença maciça de *A. aegypti* aproximadamente 2 bilhões de pessoas na Ásia foram colocadas em risco. Em setembro de 2016, a epidemia foi controlada na África. Infelizmente, neste mesmo ano, a FA ressurgiu no Brasil.

No final de 2016, o maior surto dos últimos 80 anos nas Américas teve início na região litorânea do Brasil, onde casos não eram notificados desde os anos de 1940 e a vacinação não era recomendada de rotina. O surto, primariamente associado ao ciclo silvestre, se estendeu para áreas de florestas contíguas às maiores megalópoles da Região Sudeste, infestadas de *A.*

aegypti, como São Paulo e Rio de Janeiro, aumentando substancialmente o risco de reurbanização da doença.⁽¹⁸⁾ De dezembro de 2016 a junho de 2019, 2.251 casos e 772 mortes foram confirmadas no Brasil, um aumento de 2.82 vezes o total de casos nos últimos 36 anos.⁽¹⁹⁾ Uma investigação genômica no Brasil demonstrou que o surto se originou no nordeste do Brasil e se deslocou em direção ao sul em áreas onde o vírus nunca havia sido identificado.⁽²⁰⁾ De forma surpreendente, o VFA se moveu a uma velocidade de 4,25km/dia, o que provavelmente explica a magnitude do surto.

Em ambos os surtos, em Angola e no Brasil, a demanda de vacina contra febre amarela ultrapassou a capacidade de produção e levou à necessidade de uso estratégico de doses fracionadas da vacina para prevenção de disseminação da doença.⁽²¹⁾ A recomendação da OMS para o uso de dose fracionada foi primariamente baseada em dois estudos clínicos. O primeiro foi um estudo holandês randomizado e controlado, que mostrou que o uso de dose fracionada de 0,1mL administrada por via intradérmica não foi inferior à dose padrão de 0,5mL administrada por via subcutânea.⁽²²⁾ O segundo, um estudo de determinação de dose da vacina com a cepa 17DD em recrutas saudáveis do Exército no Brasil, que mostrou taxas de soroconversão superiores a 97%, mesmo com frações de um décimo (1/10) da dose padrão.⁽²³⁾ Em sequência, foi estabelecida a utilização emergencial de dose fracionada

(1/5 da dose padrão) para as quatro vacinas contra febre amarela pré-qualificadas pela OMS⁽²⁴⁾ e novos estudos estão em andamento para avaliação de não inferioridade imunológica de doses fracionadas em crianças entre 9 meses e 5 anos, e em adultos vivendo com HIV. Apesar de doses fracionadas terem demonstrado uma boa performance em proteção a curto prazo e persistência de soropositividade em 8 anos, ainda não está estabelecido de forma definitiva se o tempo de proteção será igual à dose inteira padrão.

A reemergência da FA com as consequentes crises na saúde pública em Angola, na República Democrática do Congo e no Brasil evidenciaram a necessidade de uma estratégia abrangente, atualizada e intensificada para eliminação de epidemias de FA. Neste cenário, foi estabelecida a estratégia global multiparceira para a Eliminação das Epidemias de Febre Amarela (EYE, 2017). Os três objetivos prioritários da EYE incluem a proteção da população sob risco através da vacinação em campanhas e na rotina, prevenção da disseminação internacional, e contenção rápida dos surtos. O estabelecimento de uma vigilância forte com capacidade laboratorial é essencial para alcançar esses objetivos.⁽²⁵⁾

Em 2023, a vacina da febre amarela foi introduzida na rotina básica de vacinação em 36 países e territórios de risco para a FA, na África e nas Américas. Entretanto, a cobertura vacinal permanece insatisfatória,

sendo estimada em 47%,⁽²⁶⁾ o que é insuficiente para promover imunidade de rebanho e prevenir surtos. De forma bastante preocupante, surtos vêm ocorrendo em vários países da África desde 2020, como Nigéria, Congo, Chade, Senegal e Gana.⁽²⁷⁾

c. Riscos para viajantes internacionais

Mais de 9 milhões de pessoas que vivem em países não endêmicos na América do Norte, Europa e Ásia viajam para países endêmicos para FA, e esse número tende a crescer com o aumento das viagens internacionais. É difícil estimar o risco exato de um viajante adquirir FA, pois o risco é influenciado por muitas variáveis, como o local de destino, a estação do ano, a taxa de transmissão no período da viagem, a cobertura vacinal da população na área endêmica, a duração da viagem e as atividades programadas. Em muitos países onde a FA é endêmica, a vigilância de casos em humanos e PNH é deficiente, o que dificulta a quantificação precisa da atividade do VFA. A baixa taxa de transmissão e a elevada imunidade da população em áreas endêmicas pode dar uma falsa percepção de ausência de risco para o viajante.

Os determinantes ecológicos de transmissão do VFA são variáveis. Dependendo da estação do ano, o número de vetores pode aumentar, facilitando a transmissão. Na América do Sul, o risco de infecção pelo vetor silvestre é maior durante a estação

chuvosa (janeiro-maio). Nas áreas rurais da África Ocidental, o risco é elevado durante a transição da estação chuvosa para a seca (julho-outubro). Entretanto, o *A. aegypti* pode transmitir o VFA em áreas rurais e urbanas mesmo na estação seca.

As características individuais do viajante também podem impactar os riscos. Dessa forma, o *status* de não vacinado, a inadequação das medidas contra picada de mosquitos, a permanência prolongada e o envolvimento em atividades ocupacionais ou recreativas que expõem o viajante ao ar livre durante os principais horários de picada de mosquito podem facilitar a aquisição de FA.

Todos esses riscos devem ser levados em consideração na consulta pré-viagem para avaliar com precisão os riscos e benefícios da vacinação contra febre amarela, de forma individualizada. Como é desejável para muitos aspectos da prática da medicina de viagem, uma decisão clínica requer dados epidemiológicos atualizados para fazer escolhas informadas. A avaliação cuidadosa do risco é particularmente importante quando se trata de populações nas quais existe maior risco de eventos adversos com as vacinas atenuadas.

Com base no risco da população residente na área endêmica, os riscos de adoecimento e morte por FA para um viajante que visita uma área endêmica na América do Sul são estimados, respectivamente, em 5 por 100.000 e 1 por 100.000. Para a África Ocidental, os riscos estimados são de 50

por 100.000 e 10 por 100.000.⁽²⁸⁾ Entretanto, como demonstrado em Angola e no Brasil, o risco é substancialmente maior durante os surtos. De 2016 a 2018, foram notificados um número recorde de casos de FA em viajantes não vacinados, incluindo 11 trabalhadores chineses que retornaram de Angola⁽¹⁷⁾ e 13 viajantes europeus, a maioria retornando do Brasil.⁽¹²⁾

A FA é uma doença infecciosa transmissível controlada pelo Regulamento Sanitário Internacional. Alguns países exigem a comprovação da vacinação contra febre amarela de forma sistemática, ao passo que outros só exigem dos viajantes que partem ou que passam em áreas endêmicas de FA. É importante ressaltar que muitos países endêmicos para FA na América do Sul e África não exigem a vacinação para a entrada, ainda que seja medida importante de proteção para o viajante.

5. PATOGÊNESE

O VFA é viscerotrópico, e tem como principal órgão alvo o fígado. Após a inoculação intradérmica pelo mosquito infectado, a replicação viral começa nas células dendríticas da epiderme e depois se espalha através dos vasos linfáticos até os linfonodos regionais. Neste tecido, o VFA replica-se em monócitos-macrófagos e histiócitos, e estimula a resposta imunológica celular antes de se disseminar pela corrente sanguínea para atingir o fígado e outros tecidos.⁽²⁹⁾ Grandes quantidades de vírus

são produzidas nos linfonodos, fígado e baço e liberadas na corrente sanguínea.

Em casos graves, a FA é caracterizada por disfunção hepática, insuficiência renal, diátese hemorrágica e choque. No fígado, o VFA induz a apoptose de hepatócitos e necrose lítica, que combinada com esteatose resulta em danos graves. Lesões substanciais também podem ocorrer nos rins, coração, timo, baço e endotélio vascular. Além do efeito citopático induzido pelo vírus, estudos sugerem que a própria resposta imune, por meio de uma resposta sistêmica e desequilibrada de citocinas (“tempestade de citocinas”), é um dos principais indutores de hepatotoxicidade.^(30,31) A diátese hemorrágica ocorre devido a uma combinação de fatores, incluindo diminuição da síntese de fatores de coagulação pelo fígado, disfunção plaquetária e coagulopatia de consumo.⁽³²⁾

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da FA varia do assintomático ou oligossintomático, com doença febril leve e inespecífica, até a doença fulminante, por vezes fatal. Estima-se que 55% das infecções são assintomáticas, 33% causam doença leve e 12% doença grave.⁽³³⁾ Pessoas com sintomas mínimos podem não procurar assistência médica.

Classicamente, nos casos sintomáticos a história natural da febre amarela se divide em três fases: infecção, remissão e toxemia.⁽¹⁰⁾ Após um período de incubação mediano de 4,3 dias, variando de 2 a 9 dias,⁽³⁴⁾ o início

da *fase de infecção* é abrupto, com febre, mialgia, cefaleia, fraqueza, perda de apetite, náusea e vômito. A síndrome influenza-símil é inespecífica, dura aproximadamente 2 a 5 dias, e a maior parte dos indivíduos se recupera completamente em uma semana, tornando-se imune.⁽²⁸⁾

Em 10% a 15% dos infectados, a uma *fase de remissão* curta (2 a 48 horas) se segue a *fase toxêmica*, caracterizada pelo retorno da febre, dor abdominal, icterícia, diátese hemorrágica, disfunção hepática, insuficiência renal, coma e choque. O sangramento pode ocorrer na cavidade oral, nasal, nos olhos ou no estômago. Recentemente, foi descrita uma acidose metabólica crítica em casos graves de FA, acompanhada de elevação de níveis séricos de lipase e alta prevalência de pancreatite.⁽¹³⁾

Na forma grave, a letalidade gira em torno de 25% a 50%. Os principais preditores de letalidade são idade avançada, contagem de neutrófilos elevada, transaminases séricas elevadas, icterícia, maior carga viral, e alteração da função renal.^(12-14,35) A morte ocorre na segunda semana de doença, geralmente entre 7 a 10 dias após o início dos sintomas. Nos sobreviventes, há um período de convalescência, caracterizado por fadiga e fraqueza com duração de semanas.

7. DIAGNÓSTICO

A presunção do diagnóstico de um processo infeccioso deve ter como base fundamental as evidências clínicas e

epidemiológicas. É fundamental avaliar cuidadosamente se houve uma possível exposição a um agente específico (oportunidade de infecção) e se o tempo decorrido entre a aquisição da infecção e o desenvolvimento das manifestações clínicas de doença (período de incubação) é compatível com uma determinada suspeita diagnóstica.

O diagnóstico de FA pode ser um grande desafio, pois as manifestações clínicas são semelhantes a diversas outras doenças febris agudas e febris ictericas, especialmente as doenças tropicais como leptospirose, malária, febre tifoide, rickettsiose, hepatite viral aguda, dengue, Ebola e outras febres hemorrágicas. Cabe salientar, entretanto, que doenças que têm apresentações clínicas iniciais indistinguíveis podem ser presumidas pela história epidemiológica.

O diagnóstico presuntivo de FA é normalmente feito com base nos sintomas clínicos, no *status* de vacinação, e no risco de exposição, que está associado ao perfil epidemiológico do país ou da área afetada e ao histórico de viagens. Quando há uma exposição definida, é importante considerar se o período de incubação é compatível com a febre amarela, usualmente de 3 a 10 dias.

O diagnóstico definitivo da FA é realizado através de métodos virológicos (detecção do genoma viral, isolamento do vírus) e/ou sorológicos.⁽³⁶⁾ Os testes diagnósticos comerciais não estão amplamente disponíveis e são comumente realizados em laboratórios de referência.

Dos métodos virológicos, a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é a mais comumente usada com finalidade diagnóstica. Através da RT-PCR é possível detectar o vírus em amostras de sangue, urina ou tecido, dos primeiros 3 a 4 dias até 10 dias de doença, embora possam ocorrer falhas no momento em que os sintomas são mais proeminentes e a hipótese diagnóstica é considerada.⁽³⁷⁾

Por sua vez, o isolamento viral pode se dar em diferentes linhagens celulares (células Vero; C3/36; AP-61), mas representa um risco biológico substancial e só deve ser realizado em laboratórios especializados. Ainda que trabalhoso, o isolamento viral é importante para a caracterização de cepas circulantes, para a produção de reagentes diagnósticos e para a pesquisa.

O diagnóstico sorológico pode ser feito com uma semana de infecção com anticorpos IgG e IgM detectáveis, utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA) ou testes de neutralização por redução de placa (PRNT). Contudo, os testes sorológicos apresentam os seus próprios desafios, como a reatividade cruzada com outros flavivírus (por exemplo, Nilo Ocidental ou dengue) e com os anticorpos induzidos por vacinas.⁽³⁷⁾ Consequentemente, os resultados dos testes sorológicos devem ser interpretados com cautela, levando em consideração o contexto epidemiológico e os dados clínicos.

Em caso de óbito, o diagnóstico pode ser confirmado em diversos tecidos por testes moleculares e imuno-histoquímicos. Amostras de tecido hepático e renal sempre devem ser coletadas e, adicionalmente, amostras de baço, coração, pulmão e cérebro podem ser úteis.⁽³⁶⁾

É importante ressaltar que a detecção precoce da infecção humana pelo VFA em regiões sabidamente endêmicas ou regiões reconhecidamente vulneráveis é fundamental para controlar a transmissão e mitigar os surtos em tempo hábil.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Em função da variabilidade da forma de apresentação clínica, dos achados laboratoriais e da presença de sinais de alarme e/ou gravidade, a FA pode ser abordada em três níveis diferentes (Quadro 1) de atenção à saúde:^(38,39)

- Unidades básicas de saúde: para o manejo de casos leves, habitualmente aqueles no 2º ou 3º dia após o início dos sintomas (grupo A), sem sinais de alarme ou gravidade.
- Atenção secundária: para pacientes em fase de remissão, com diagnóstico ou suspeita de FA, usualmente no 3º ou 4º dia após o início dos sintomas, podendo estar presentes sinais de alarme (grupo B).
- Unidades de terapia intensiva (UTIs): para manejo de casos graves com complicações hepáticas e renais (grupo C).

Quadro 1

Classificação do Nível de Atenção à Saúde de acordo com os achados clínicos e laboratoriais em casos de febre amarela.

Achados clínicos	Achados laboratoriais	Nível de atenção
Ausência de sinais de alarme e/ou gravidade	AST < 500 U/L Creatinina sérica < 1,3mg/dL	Atenção primária (grupo A)
Presença de sinais de alarme: Desidratação, vômitos, diarreia, dor abdominal, sangramento leve (epistaxe, gengivorragia, petéquias)	5x LSN < AST ou ALT < 2000 U/L 1,3mg/dL < creatinina sérica < 2,0mg/dL Proteinúria	Atenção secundária (grupo B)
Presença de sinais de gravidade: Icterícia, oligúria, sonolência, torpor, coma, confusão mental, convulsões, fenômenos hemorrágicos*, taquipneia, hipotensão, sinais de hipoperfusão	AST ou ALT > 2000 U/L Creatinina sérica > 2,0mg/dL INR > 1,5 Contagem de plaquetas < 50.000/mm ³	Unidades de terapia intensiva (grupo C)

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; Cr: creatinina; LSN: limite superior da normalidade; INR: razão normalizada internacional. *Fenômenos hemorrágicos: epistaxe, sangramento em sítio de punção, hematêtese, hematuria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, hemopticos ou hemoptise.

Em todos os níveis de atenção, os casos de FA são manejados essencialmente com medidas de suporte e a hospitalização é reservada para casos moderados e graves.^(38,40) Alguns tratamentos antivirais para a FA já foram avaliados, como a ribavirina, e mais recentemente o sofosbuvir,⁽⁴¹⁾ mas não demonstraram resposta clínica satisfatória. É possível que melhores resultados possam ser obtidos com fármacos que atuem nas fases iniciais de viremia.⁽⁴⁰⁾ Adicionalmente, a utilidade do uso de anticorpo monoclonal anti-VFA (TY014) na interrupção da patogênese tem sido estudada, obtendo-se sucesso em estudos de fase Ia e Ib e resultados promissores para estudos de fase II.⁽⁴²⁾

Os cuidados gerais incluem repouso, hidratação e nutrição. Pacientes do grupo A podem receber 60mL/kg/dia de líquidos

como expansão volêmica inicial por via oral, ou 30mL/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico a 0,9% ou ringer lactato) por via intravenosa caso a via oral não seja tolerada. Espera-se resolução da desidratação em 24 horas. Caso a evolução seja desfavorável, o paciente é reclassificado no grupo B, indicando hospitalização para monitoração hemodinâmica e acompanhamento laboratorial de função renal e hepática. Após uma segunda etapa de expansão volêmica sem sucesso, o paciente é reclassificado no grupo C, recomendando-se o uso de fármacos vasoativos e a transferência para unidade intensiva. A transferência também pode ser indicada em caso de afundamento do nível de consciência, de piora da dor abdominal e da presença de novos fenômenos hemorrágicos.

Para a analgesia e antipirese, recomenda-se o uso da dipirona, numa dose máxima de 8g/dia. O paracetamol não deve ser usado de forma irrestrita (dose máxima de 2g/dia) pelo risco de toxicidade hepática e os anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados, pois aumentam a probabilidade de sangramentos. Da mesma forma, é prudente evitar sedativos que dependem do metabolismo hepático.

Experiências brasileiras recentes mostraram benefício do uso profilático de anticonvulsivantes, uso rotineiro de inibidores da bomba de prótons para proteção de mucosa gástrica, hemodiálise precoce e troca plasmática de alto volume.^(13,43) Medidas adicionais, como tratamento de sangramento com plasma fresco congelado, antibioticoterapia para infecções secundárias, e administração de oxigênio suplementar também devem ser consideradas em bases individuais.

Para a alta hospitalar, alguns critérios devem ser preenchidos: ausência de febre nas últimas 48 a 72 horas; estabilidade clínica sem evidência de sangramento nos últimos 7 dias; normalização de exames laboratoriais, com transaminases abaixo de 1000 U/L e queda independente da bilirrubina. Mesmo após a alta, na fase convalescente, alguns pacientes podem apresentar níveis elevados de aminotransferases e até mesmo sintomas da doença. A incidência de hepatite de início tardio, semanas após o diagnóstico de FA, relatada por múltiplos grupos⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ reforça a necessidade de monitoramento ambulatorial nesses pacientes após a alta.

9. MEDIDAS DE INTERESSE COLETIVO NO MANEJO DE CASOS INDIVIDUAIS

A FA é doença de notificação compulsória e de interesse internacional, o que implica notificar imediatamente casos suspeitos para as autoridades de vigilância. O paciente infectado precisa ser isolado e deve ser protegido da picada do vetor. Contactantes devem ser imunizados imediatamente onde houver atividade do vetor.

Profissionais de saúde cuidando de pacientes infectados e equipes de laboratório manuseando amostras biológicas devem estar adequadamente vacinados contra febre amarela e usar equipamentos de proteção individual adequados. Todas as amostras biológicas (sangue total, soro ou tecido) devem ser consideradas infecciosas. Adicionalmente, no contexto laboratorial, é recomendada a condução dos procedimentos em cabines de nível de biossegurança II, além de medidas para evitar exposição percutânea às amostras. Procedimentos para manipulação de amostras de PNH devem ser cuidadosamente avaliadas conforme regulações nacionais.⁽³⁶⁾

10. PREVENÇÃO E ACONSELHAMENTO DE VIAJANTES

Todos os viajantes com destino a regiões endêmicas de febre amarela devem ser aconselhados em relação aos riscos da doença e aos métodos de prevenção,

incluindo vacinação e medida de proteção pessoal contra picada de artrópodes.

a. Vacina

A vacinação é a forma mais importante de prevenção contra a febre amarela. Vacinas antiamarílicas vivas atenuadas derivadas da cepa 17D estão disponíveis desde 1937. A vacina é segura, eficaz, acessível, e uma única dose fornece imunidade protetora dentro de 10 dias para 80% a 90% dos vacinados, e respostas imunes humorais e celulares dentro de 30 dias para mais de 99% dos vacinados.⁽²⁾ Anticorpos neutralizantes contra febre amarela podem ser detectados até 35 anos após a vacinação.⁽⁴⁷⁾

Em 2014, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS concluiu que uma única dose primária da vacina contra a FA proporciona imunidade sustentada e proteção vitalícia. A recomendação atual para a vacina antiamarílica é de única dose⁽⁴⁸⁾ e as regulações internacionais de saúde foram revistas para especificar essa recomendação para viajantes. Ainda assim, um reforço em dose única pode ser considerado para residentes de áreas endêmicas ou viajantes para essas áreas cuja última dose tenha sido há mais de 10 anos, caso haja preocupação com resposta inadequada (por exemplo, vacinação durante a gestação, num período de imunocompetência reduzida, e na primeira infância, antes dos 4 anos). Adicionalmente, o reforço pode ser considerado em contextos de maior

risco, como viagens para áreas de epidemia ou durante picos de transmissão, estadias prolongadas em áreas endêmicas e trabalhadores de laboratório manipulando VFA.^(49,50)

Em geral, as vacinas contra FA são consideradas muito seguras. Não há diferenças substanciais entre as vacinas licenciadas atualmente no tocante à imunogenicidade e reatogenicidade. Reações vacinais são em geral leves, ocorrendo em 10% a 30% dos vacinados, e incluem febre baixa, mialgia e cefaleia, que aparecem alguns dias após a vacinação e duram de 5 a 10 dias.⁽⁵¹⁾ Na década de 1990, após a distribuição de mais de 500 milhões de doses ao longo de 50 anos, a constatação de que o vírus vacinal, ainda que raramente, poderia causar doença como o vírus selvagem levou a novas preocupações com a segurança da vacina. Essa constatação transformou políticas e regulações vacinais.

Entre os eventos adversos graves relatados pós-vacinação, constam a doença viscerotrópica e a doença neurotrópica aguda associadas à vacina da febre amarela (YEL-AVD e YEL-AND, respectivamente). Cabe ressaltar que a incidência dos eventos adversos graves na população geral é baixa, com menos de 1 caso por 100.000 doses aplicadas para ambos os eventos, porém o risco aumenta com a idade e parece ser maior em homens.^(52,53)

A YEL-AVD se assemelha à FA selvagem com letalidade ainda maior (63%). O vírus vacinal se replica intensamente, causando danos a múltiplos órgãos e tecidos, e eventualmente morte. Os sintomas

aparecem em média 4 dias após a vacinação, podendo variar de 1 a 18 dias. Os fatores de risco incluem imunossupressão e doença tímica.⁽⁵⁴⁾ A evidência de aumento de risco de YEL-AVD com a idade é limitada e a decisão de vacinar pacientes com mais de 60 anos deve ser individualizada, levando em consideração o risco de contrair a doença.⁽⁵⁵⁾

A YEL-AND engloba diferentes síndromes neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite, encefalite e paralisia de nervos cranianos. Apesar de mais comumente descrita em crianças, pessoas de todas as idades podem ser atingidas, e a incidência é maior em indivíduos com mais de 70 anos.^(53,56)

Reações de hipersensibilidade imediata (*rash*, urticária e broncoespasmo) à vacina antiamarílica não são comuns. A incidência de anafilaxia é de 1.3 casos por 100.000 doses administradas.⁽⁵¹⁾ Importante destacar que não há evidências sugerindo que a vacina antiamarílica induza mais reações alérgicas que outras vacinas derivadas de ovo.

As vacinas de febre amarela vivas atenuadas são contraindicadas (Quadro 2) para pacientes com menos de 6 meses, indivíduos com imunodeficiência importante (infecção sintomática pelo HIV ou contagem de linfócitos T CD4⁺ < 200/mm³, imunodeficiências primárias, neoplasias malignas, transplantes de órgãos sólidos, e terapias de imunomodulação e imunossupressão), e indivíduos com disfunção tímica ou timectomizados. Nos pacientes com idade de 6 a 8 meses ou acima de 60

anos, naqueles com infecção assintomática pelo HIV e imunossupressão moderada, e nas gestantes e lactantes, recomenda-se cautela na vacinação.

A vacina antiamarílica é indicada para indivíduos com mais de 9 meses morando em ou viajando para áreas endêmicas, e pode ser exigida para entrada em alguns países não endêmicos. Essa exigência deve ser verificada com antecedência e, para que seja válida, a vacinação primária deve ser administrada pelo menos 10 dias antes da partida, para que haja tempo suficiente para desenvolvimento da proteção.

Quadro 2

Contraindicações e precauções quanto à vacina da febre amarela

CONTRAINDICAÇÕES

- Idade <6 meses
- Infecção sintomática pelo HIV ou contagem de linfócitos T CD4⁺ < 200/mm³ (ou <15% do total em crianças <6 anos)
- Imunodeficiências primárias
- Doenças do timo associadas a disfunção imune ou timectomia
- Neoplasias malignas
- Transplante de órgãos sólidos
- Terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

PRECAUÇÕES

- Alergia aos componentes da vacina*
- Idade 6 a 8 meses ou > 60 anos
- Gestação
- Aleitamento materno

* Experiência clínica em áreas endêmicas sugere que a vacina pode ser segura com a adoção de avaliações sistemáticas com teste cutâneos de alergia e protocolos de dessensibilização.^(61,62)

b. Medidas de proteção contra mosquitos

Todos os viajantes devem tomar medidas para evitar picadas de mosquitos e carrapatos e prevenir doenças, assim como para outras doenças transmitidas por artrópodes (Quadro 3). Primeiro, os viajantes devem evitar focos epidêmicos de febre amarela e outras doenças transmitidas por mosquitos. Ademais, para otimizar a proteção, é importante aplicar um repelente aprovado por agência regulatória nos quesitos de segurança e eficácia para uso humano quando aplicados conforme o rótulo. Os viajantes também devem usar roupas apropriadas para minimizar áreas de pele expostas, como camisas de manga comprida, calças compridas, meias, e sapatos fechados. As roupas podem ser tratadas com antecedência com permetrina, que retém atividade de repelente mesmo após a lavagem. Além dos mosquitos, roupas tratadas com permetrina repelem carrapatos, ácaros e outros artrópodes mordedores. Se a permetrina não estiver disponível, repelentes de uso tópico podem ser aplicados nas vestimentas, fornecendo proteção mais curta.⁽⁵¹⁾

Repelentes contendo ingredientes ativos como o DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), a icaridina (ou picaridina), o óleo de eucalipto-limão, o IR3535, e a 2-undecanona fornecem proteção consideravelmente duradoura quando utilizados em concentrações adequadas. Em geral, concentrações mais altas de ingredientes ativos estendem o tempo de proteção, recomendando-se que sejam utilizadas concentrações acima de

20%. Os repelentes devem ser aplicados em ambientes externos, bem como em ambientes internos em que os mosquitos possam adentrar, a qualquer hora do dia ou da noite, e devem ser aplicados e reaplicados conforme o rótulo. Importante ressaltar que as formulações combinadas de filtro solar e repelentes não são recomendadas. O filtro solar deve ser aplicado primeiro, seguido do repelente.

c. Recomendações gerais antes de e durante a viagem para áreas com transmissão ativa de febre amarela

Antes de viajar para áreas endêmicas de FA, os viajantes devem idealmente passar por uma consulta de aconselhamento. Como

Quadro 3

Medidas de proteção contra doenças transmitidas por mosquitos e carrapatos

- Vacinação contra febre amarela pelo menos 10 dias antes de viajar para uma área endêmica
- Evitar viagens durante surtos e temporadas com maior densidade de mosquitos
- Minimizar áreas de pele exposta – usar mangas compridas, calças e meias
- Ficar em acomodações com ar-condicionado ou janelas teladas. Se não for possível, dormir sob mosquitoireiro. Tratar mosquitoireiros com inseticida piretroide para maximizar sua eficácia.
- Usar repelentes de inseto com ingredientes ativos em concentrações adequadas
- Reaplicar repelentes conforme instruções do rótulo ou se picado por insetos
- Tratar roupas com permetrina
- Aplicar primeiro o filtro solar, depois o repelente
- Usar antimaláricos, quando indicado

essas regiões usualmente têm outros riscos de doenças infecciosas preveníveis, a prevenção de adoecimento não se resume na tomada de uma dose de vacina anti-amarela.

A ausência de casos notificados na região de destino não significa ausência de risco, uma vez que os residentes de áreas endêmicas podem estar protegidos por vacinação sistemática. O silêncio epidemiológico pode transmitir uma falsa sensação de segurança. Também é importante enfatizar que alguns países endêmicos não exigem vacinação na entrada, mas os viajantes devem ser vacinados como medida de proteção individual.

Os viajantes devem planejar com antecedência a aquisição de itens de proteção individual contra mosquitos, como repelentes e permetrina, uma vez que esses produtos podem ser difíceis de serem encontrados em algumas regiões.

Uma prova de vacinação contra febre amarela pode ser exigida na entrada em diversos países (Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia – CIVP), incluindo não endêmicos. Faz parte do planejamento da viagem checar a exigência de todos os países⁽⁵⁷⁾ ao qual o viajante se dirige, mesmo aqueles que são apenas conexões.

Para viajantes com contraindicação ou precaução de vacinação (Quadro 2), uma dispensa médica pode ser emitida para entrada em áreas não endêmicas que exigem vacinação para entrada. Se houver risco real de febre amarela na área de destino de

um viajante com contraindicação à vacina, o médico deve aconselhar o cancelamento da viagem ou a troca de itinerário. Razões outras que não as contraindicações médicas formais não são aceitáveis como dispensa de vacinação.

Durante a viagem e depois do retorno, é importante que o viajante saiba que a febre pode ser um sintoma de diferentes doenças, inclusive malária, que pode ser fatal caso seja perdida a oportunidade de diagnóstico e tratamento. Áreas de risco para FA também podem ter risco de malária e febre deve ser um alerta para a procura por serviços médicos. Em países em desenvolvimento, o acesso a serviços de saúde de qualidade pode ser escasso e custoso, então é importante conhecer com antecedência os recursos que estarão disponíveis e considerar a contratação de um seguro viagem que permita evacuação de emergência.⁽⁵⁸⁾

d. Recomendações específicas para profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem ter em mente que o risco de FA durante uma viagem é determinado por múltiplos fatores. Viajantes destinados a áreas endêmicas devem ser vacinados, independentemente de ocorrência recente de casos, considerando que a febre amarela pode circular de forma silenciosa no ciclo zoonótico entre PNH e mosquitos, com poucos casos humanos na população local devido à cobertura vacinal.

Informações epidemiológicas atualizadas, mesmo antes da divulgação de números oficiais, são fundamentais para o aconselhamento ao viajante.

e. Recomendações específicas para populações especiais (gestação, imunodeficiência, extremos de idade)

A vacinação de grupos especiais no contexto de surtos e viagem para áreas de risco pode ser desafiadora, e uma avaliação individual de risco-benefício deve ser feita fundamentada na situação epidemiológica.

A idade entre 6 e 8 meses exige precaução para a vacinação anti-amarela, e lactentes dessa idade só devem ser imunizados se houver risco significativo de infecção natural. Quando possível, a viagem deve ser adiada até os 9 meses. A precaução também se estende a pacientes acima de 60 anos, considerando o aumento de risco de eventos adversos graves nessa faixa etária, especialmente nos acima de 70 anos.⁽⁵³⁾

As vacinas vivas atenuadas contra FA só devem ser administradas durante a gravidez em situações de alto risco de infecção natural, devido ao risco hipotético de infecção transplacentária e o reconhecimento de que crianças menores (e potencialmente o conceito) são mais suscetíveis à neuroinvasão pelo vírus 17D. No entanto, a imunização inadvertida de gestantes (geralmente nas semanas iniciais da gravidez) não indica abortamento terapêutico. Se possível,

mulheres devem esperar quatro semanas após a vacinação para conceber.

O aleitamento também inspira precaução e avaliação individualizada de risco-benefício para a vacinação. O vírus vacinal pode estar presente no leite materno. Apesar da frequência de transmissão ser incerta, três casos de YEL-AND já foram relatados em crianças em aleitamento materno exclusivo cujas mães foram vacinadas contra febre amarela.^(59,60)

História prévia de alergia a ovo ou seus produtos, proteínas de galinha, ou vacinas baseadas em ovo ou a gelatina estabilizadora em vacinas não devem ser consideradas contra-indicações absolutas ao uso da vacina 17D. Experiência clínica em áreas endêmicas sugere que a vacina pode ser segura adotando avaliação sistemática com testes cutâneos de alergia e protocolos de dessensibilização guiados por um alergista.^(61,62)

A vacina anti-amarela é contraindicada em condições imunossupressoras primárias ou adquiridas, dado o risco de eventos adversos graves. Quando possível, a vacinação deve ser realizada quatro semanas antes de iniciar medicamentos imunossupressores, ou adiada caso a interrupção da medicação esteja prevista ou seja planejável.

11. LACUNAS DE CONHECIMENTO A SEREM PREENCHIDAS

Para uma doença há muito conhecida, prevenível por uma vacina eficaz, os eventos recentes de reemergência demonstram

que a FA ainda é uma ameaça muito real à saúde humana e à economia. Nossos conhecimentos do ciclo replicativo do VFA, dos mecanismos de doença induzidos pelo vírus e das bases moleculares da mitigação ainda são limitados. Para responder a essas perguntas, os esforços de pesquisa devem focar na interface entre o vírus e o sistema imune na patogênese, no papel da tempête de citocinas no processo de doença, e nas bases genéticas que regulam suscetibilidade à FA em humanos.⁽⁶³⁾ Também não está claro por que ocorre intensificação na transmissão enzoótica. Trabalhos futuros devem incluir o desenvolvimento e comparação de modelos para métodos de controle vetorial incorporando ferramentas químicas, biológicas, moleculares e ambientais e comparando intervenções. Considerando estoques vacinais limitados, a distribuição planejada de recursos é fundamental para

evitar grandes surtos. Para facilitar esse processo, estimativas da carga de doença e projeção de dinâmicas futuras devem ser empregadas. Além disso, é importante compreender os mecanismos de patogênese associados aos eventos adversos graves da vacina 17D, bem como otimizar o perfil de segurança desta vacina ou de outras futuras candidatas. Por fim, pesquisas em busca de um tratamento antiviral devem continuar. Embora muito se tenha aprendido sobre febre amarela no último século, certamente ainda há muito a ser descoberto.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam enorme gratidão ao Prof. Fernando Martins (1954-2022) por toda uma vida dedicada à Faculdade de Medicina da UFRJ e pela criação do Cives-UFRJ, o primeiro centro de medicina de viagem do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;300(8):960-2. DOI: 10.1001/jama.300.8.960
2. World Health Organization. Yellow fever [Internet]. 2019. Acesso em: 24 nov de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>
3. Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends Microbiol* 2018;26(11):913-28. DOI: 10.1016/j.tim.2018.05.012
4. Beasley DWC, McAuley AJ, Bente DA. Yellow fever virus: Genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. *Antiviral Research* 2015;115:48-70. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.12.010
5. World Health Organization. Risk assessment on yellow fever virus circulation in endemic countries: working document from an informal consultation of experts: a protocol risk assessment at the field level [Internet]. World Health Organization; 2014. Acesso em: 24 nov de 2022. Report No.: WHO/HSE/PED/CED/2014.2. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112751>
6. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos. Yellow fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:275-93. DOI: 10.1590/S0037-86822003000200012

7. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of Yellow Fever Virus [Internet]. 2019. Acesso em 24 nov de 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>
8. Couto-Lima D, Madec Y, Bersot MI, Campos SS, Motta M de A, Santos FBD, et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations. *Sci Rep* 2017;7(1):4848. DOI: 10.1038/s41598-017-05186-3
9. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of The Tiger: Global Risk of Invasion by The Mosquito *Aedes albopictus*. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 2007;7(1):76–85. DOI: 10.1089/vbz.2006.0562
10. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol* 2015;64:160-73. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.030
11. Gaythorpe KAM, Jean K, Cibrelus L, Garske T. Quantifying model evidence for yellow fever transmission routes in Africa. Ferrari M (Matt), organizador. *PLoS Comput Biol* 2019;15(9):e1007355. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007355
12. Hamer DH. Fatal Yellow Fever in Travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(11):340-341. DOI: 10.15585/mmwr.mm6711e1
13. Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med* 2019;26(5):taz040. DOI: 10.1093/jtm/taz040
14. Kallas EG, D'Elia Zanella LGFAB, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19(7):750-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2
15. Lindsey NP, Horton J, Barrett ADT, Demanou M, Monath TP, Tomori O, et al. Yellow fever resurgence: An avoidable crisis? *npj Vaccines* 2022;7(1):1-3. DOI: 10.1038/s41541-022-00552-3
16. Grobbelaar AA, Weyer J, Moolla N, Jansen van Vuren P, Moises F, Paweska JT. Resurgence of Yellow Fever in Angola, 2015–2016. *Emerg Infect Dis* 2016;22(10):1854–5. DOI: 10.3201/eid2210.160818
17. Barrett ADT. The reemergence of yellow fever. *Science* 2018;361(6405):847–8. DOI: 10.1126/science.aau8225
18. Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro F de P, Pissinatti A, Cunha RV da, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018;113(10): e180278. DOI: 10.1590/0074-02760180278
19. Silva NIO, Sacchetto L, de Rezende IM, Trindade G de S, LaBeaud AD, de Thoisy B, et al. Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: the news from an old disease. *Virology Journal* 2020;17(1):9. DOI: 10.1186/s12985-019-1277-7
20. Faria NR, Kraemer MUG, Hill SC, Goes De Jesus J, Aguiar RS, Iani FCM, et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science* 2018;361(6405):894–9. DOI: 10.1126/science.aat7115
21. World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response: WHO Secretariat information paper. 2016. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/246236>
22. Roukens AHE, Visser LG. Fractional-dose yellow fever vaccination: an expert review. *Journal of Travel Medicine* 2019;26(6):taz024. DOI: 10.1093/jtm/taz024
23. Martins RM, Maia M de LS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(4):879-88. DOI: 10.4161/hv.22982
24. Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH, Hamaluba M, Kazooba P, Njuguna P, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397(10269):119-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32520-4
25. World Health Organization. A global strategy to eliminate yellow fever epidemics (EYE) 2017–2026 [Internet]. World Health Organization; 2018. Acesso em: 02 dez de 2023. 54 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272408>

26. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. 2022. Acesso em: 02 dez de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
27. World Health Organization. Yellow Fever in West and Central Africa. Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies [Internet]. 2 de janeiro de 2022. Acesso em: 17 dez de 2023;(Week 1: 27 December 2021 – 2 January 2022). Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350967/OEW01-271202012022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1369-78. DOI: 10.1086/340104
29. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res* 2003;60:343-95. DOI: 10.1016/s0065-3527(03)60009-6
30. Quaresma JAS, Pagliari C, Medeiros DBA, Duarte MIS, Vasconcelos PFC. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol* 2013;23(5):305-18. DOI: 10.1002/rmv.1752
31. Olímpio FA, Falcão LFM, Carvalho MLG, da Costa Lopes J, Mendes CCH, Filho AJM, et al. Endothelium Activation during Severe Yellow Fever Triggers an Intense Cytokine-Mediated Inflammatory Response in the Liver Parenchyma. *Pathogens* 2022;11(1):101. DOI: 10.3390/pathogens11010101
32. Bailey AL, Kang LI, Zanella LGF de ABD, Silveira CGT, Ho YL, Foquet L, et al. Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117(51):32648-32656. DOI: 10.1073/pnas.2014096117
33. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108(8):482-7. DOI: 10.1093/trstmh/tru092
34. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Staples JE. Incubation periods of Yellow fever virus. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1):183-8. DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0782
35. Tuboi SH, Costa ZGA, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101(2):169-75. DOI: 10.1016/j.trstmh.2006.04.001
36. Pan American Health Organization (PAHO). Laboratory Diagnosis of Yellow Fever Virus infection [Internet]. 2018. Acesso em: 02 dez de 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-diagnosis-yellow-fever-virus-infection>
37. Domingo C, Charrel RN, Schmidt-Chanasit J, Zeller H, Reusken C. Yellow fever in the diagnostics laboratory. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:129. DOI: 10.1038/s41426-018-0128-8
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual de manejo clínico da febre amarela [Internet]. 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf
39. Pan American Health Organization (PAHO). Clinical Management of Yellow Fever in the Region of the Americas. Experiences and Recommendations for Health Services [Internet]. 2023. Acesso em: 30 nov de 2023]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57318/OPSPHEIHM220003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
40. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res* 2008;78(1):116-24. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.10.009
41. Waggoner JJ, Rojas A, Pinsky BA. Yellow Fever Virus: Diagnostics for a Persistent Arboviral Threat. *J Clin Microbiol* 2018;56(10):e00827-18. DOI: 10.1128/JCM.00827-18
42. Low JG, Ng JHJ, Ong EZ, Kalimuddin S, Wijaya L, Chan YFZ, et al. Phase 1 Trial of a Therapeutic Anti-Yellow Fever Virus Human Antibody. *N Engl J Med* 2020;383(5):452-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2000226
43. Escosteguy CC, Pereira AGL, Marques MRVE, Lima TR de A, Galliez RM, Medronho R de A. Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017-2018. *Rev Saúde Pública* 2019;53:89. DOI: 10.11606/s1518-8787.2019053001434

44. Casadio L, Nastro AC, Malta FM, Araujo J, Silva JB, Salomao J, et al. Late-Onset Relapsing Hepatitis Associated with Yellow Fever. *N Engl J Med* 2020;382(21):2059-61. DOI: 10.1056/NEJMc1913036
45. Rezende IM, Pereira LS, Fradico JRB, Pascoal Xavier MA, Alves PA, Campi-Azevedo AC, et al. Late-Relapsing Hepatitis after Yellow Fever. *Viruses* 2020;12(2):222. DOI: 10.3390/v12020222
46. Denis B, Chirio D, Ponscarne D, Brichtler S, Colin de Verdière N, Simon F, et al. Hepatitis Rebound after Infection with Yellow Fever Virus. *Emerg Infect Dis* 2019;25(6):1248-9. DOI: 10.3201/eid2506.190069
47. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981;59(6):895-900. PMID: 6978196
48. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever – WHO Position Paper – June 2013. *Weekly Epidemiological Records* [Internet]. 2013. Acesso em: 15 dez de 2023;27(5). Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242089/WER8827_269-283.PDF?sequence=1
49. Staples JE, Bocchini JA, Rubin L, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(23):647-50. PMID: 26086636
50. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on the Use of Booster Doses of Yellow Fever Vaccine [Internet]. 2018. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/use-booster-doses-yellow-fever-vaccine.html>
51. Mark Gershman, J. Erin Staples. Yellow Fever. Em: *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel* [Internet]. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>
52. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;26(48):6077-82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.009
53. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med* 2016;23(5):taw045. DOI: 10.1093/jtm/taw045
54. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *The Lancet* 2004;364(9438):936. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17017-7
55. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: a systematic review. *Vaccine* 2013;31(49):5798-805. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.030
56. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23(25):3256-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.089
57. World Health Organization. Country vaccination requirements and WHO recommendations for vaccination against yellow fever, poliomyelitis, and malaria prophylaxis in international travellers [Internet]. 2022. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/travel-and-health/vaccination-requirements-and-who-recommendations-ith-2022-country-list.pdf>
58. Kácha O, Kovács BE, McCarthy C, Schuurmans AAT, Dobyns C, Haller E, et al. An Approach to Establishing International Quality Standards for Medical Travel. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2016;4:29. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00029
59. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VRF, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:269-72. DOI: 10.1590/S0021-75572011000300015
60. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* 2011;183(4):E243-5. DOI: 10.1503/cmaj.100619

61. Cancado B, Aranda C, Mallozi M, Weckx L, Sole D. Yellow fever vaccine and egg allergy. *The Lancet Infectious Diseases* 2019;19(8):812. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30355-X
 62. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna M de B, Nunes-Santos C de J, Aquilante BP, et al. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine* 2020;38(42):6539-44. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.020
 63. Staples JE, Barrett ADT, Wilder-Smith A, Hombach J. Review of data and knowledge gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. *npj Vaccines*. 6 de julho de 2020;5(1):1-7.
-

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 apenas de autores convidados pelo Conselho Editorial da Revista e que 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 pelo autor principal, 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

