



MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 2 | 2022

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 2 | 2022

MEDICINA

Ciência e Arte

Editor-chefe

José Galvão-Alves

Co-editor

Leandro Reis Tavares

Secretaria Científica

Bruna Cerbino de Souza

Coordenador Institucional (CREMERJ)

Walter Palis Ventura

Conselho Editorial

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Anna Gabriela Fuks

Antônio Rodrigues Braga Neto

Cláudia Burlá

Daniel Goldberg Tabak

Henrique Sérgio Moraes Coelho

João Gonçalves Pantoja

José Roberto Ramos

Juliana de Seixas Correa

Luiz José de Souza

Luiz Roberto Fernandes Costa

Marcos Freitas Knibel

Maria Marta Regal de Lima

Maurício Bungerd Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

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

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Clovis Bersot Munhoz

Primeiro Vice-Presidente

Guilherme Castelliano Nadais

Segunda Vice-Presidente

Célia Regina da Silva

Secretário-Geral

Hélio Fernando de Abreu

Primeiro Secretário

Marcelo Erthal Moreira de Azeredo

Segundo Secretário

Yuri Salles Lutz

Tesoureiro

Luiz Fernando Nunes

Primeiro Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Benjamin Baptista de Almeida

Corregedor

Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre

Vice-Corregedor

Luiz Zamagna

© 2022 CREMERJ. Todos os direitos reservados.

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

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

- 06** EDITORIAL/EDITORIAL
Clovis Bersot Munhoz
- 07** ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES
Bases racionais da antibioticoterapia nos pacientes idosos. Atualização
Rational bases of antibiotic therapy in elderly patients. Update
Nelson Gonçalves Pereira, Carolina Bandeira, Juliana Lapa, Marcos Davi Gomes de Sousa
- 49** **Fibrilação Atrial – diagnóstico, fisiopatologia e terapêutica**
Atrial Fibrillation – Diagnosis, Physiopathology and Treatment
Eduardo B. Saad, Charles Slater
- 63** **Colangite esclerosante primária**
Primary sclerosing cholangitis
Henrique Sergio Moraes Coelho, Jorge André Segadas Soares, Marcela da Silveira Lorette Mathias
- 75** **Suporte avançado de oxigenoterapia e medidas de resgate em ventilação mecânica invasiva na COVID-19**
Advanced oxygen therapy support and rescue measures in invasive mechanical ventilation in COVID-19
Luciana Tagliari, Saulo Beiler
- 83** **Ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica: definição e indicações**
Endoscopic ultrasound: definition and indications
Olivia Barberi Luna
- 101** **Cintilografia com leucócitos marcados para localização de infecção**
White blood cell scintigraphy for infection localization
Claudio Tinoco Mesquita, Thalita Gonçalves do Nascimento Camilo, Isabella Caterina Palazzo, Nilton Lavatori Correa, Marli Pinto Dominici, Alan Yazaldi Chambi Cotrado, Fernanda Marcelino Oliveira, Sheila Helena Barbosa Simas, Maria Martha Sabrá Terra, Maria Fernanda Rezende, Wilter dos Santos Ker, José Galvão-Alves
- 113** **Fundamentos do diagnóstico e tratamento da gravidez molar**
Essentials of diagnosis and treatment of molar pregnancy
Vanessa Campos, Gabriela Paiva, Marcio Barcellos, Ana Clara Canelas, Fernanda Freitas, Juliana Poli, Luciano Marcolino, Renato Sá, Evelise Pochmann da Silva, Joffre Amim-Junior, Jorge Rezende-Filho, Antônio Braga
- 131** CASO CLÍNICO / CASE REPORT
Sarcoidose: desafios na prática clínica
Sarcoidosis: challenges in clinical practice
José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza, Carlos Alberto Basilio de Oliveiraa
- 140** INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

O trabalho continua!

The work goes on!

Clovis Bersot Munhoz | Presidente do CREMERJ

E chegamos à segunda edição da nossa revista científica Medicina, Ciência e Arte. Conforme o planejado, após três meses, damos sequência com o lançamento deste número, minuciosamente selecionado pelo nosso Conselho Editorial, que é formado por renomados professores da Academia Nacional de Medicina (ANM) e de universidades, além de colegas atuantes em atividades públicas e privadas. Isso nos traz tranquilidade porque garante isenção, imparcialidade e um conteúdo de altíssimo nível, que já nos foi demonstrado na primeira edição.

Esta publicação é uma forma do CREMERJ oferecer aos nossos mais de 65 mil médicos no Estado do Rio de Janeiro uma educação médica continuada mais robusta, direcionada, franca e diversificada, uma vez que reunimos assuntos variados das especialidades médicas. Outro diferencial é que, mesmo sendo científico, nosso conteúdo é focado no dia a dia profissional.

Nesta edição, contamos com os temas: cintilografia com leucócitos marcados para localização de infecções; fibrilação atrial – diagnóstico, fisiopatologia e terapêutica; colangite esclerosante primária; ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica – definição e indicações; fundamentos do diagnóstico e tratamento da gravidez molar; suporte avançado de oxigenoterapia e medida de resgate em ventilação mecânica invasiva na Covid-19; sarcoidose – relato de caso; e bases racionais da antibioticoterapia nos pacientes idosos.

Assumimos uma nova gestão no CREMERJ, em fevereiro deste ano, e declaramos o nosso compromisso de dar continuidade ao trabalho que já vinha sendo realizado. A nossa revista científica é uma destas ações e temos muito orgulho em dar seguimento a este projeto. Esperamos que os temas apresentados em cada edição sejam de grande utilidade aos nossos médicos, independentemente da sua especialidade ou de sua área de atuação – seja ela no consultório, em hospitais ou na área acadêmica.

Desejamos a todos uma boa leitura!

Bases racionais da antibioticoterapia nos pacientes idosos. Atualização

Rational bases of antibiotic therapy in elderly patients. Update

Nelson Gonçalves Pereira

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

Carolina Bandeira

Professora da UNESA, Disciplina de Infectologia

Juliana Lapa

Professora da UnB, Disciplina de Infectologia
Mestre em Infectologia

Marcos Davi Gomes de Sousa

Professor da UNESA, Disciplina de Infectologia.
Infectologista do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/
AIDS- INI/Fiocruz

Correspondência

Nelson Gonçalves Pereira

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

RESUMO

Inicia-se o trabalho discutindo o conceito de idoso no Brasil e na OMS. Registra-se o aumento da população desta faixa etária no mundo inteiro, baseando-se nos dados da OMS, e no Brasil segundo as projeções do IBGE. Apresentam-se os dados que comprovam o aumento das infecções na senectude e são levantadas as principais razões para este fato. Como consequência demonstra-se a necessidade do uso frequente de antimicrobianos nos idosos. São revisadas as principais particularidades da utilização dos antibióticos nos idosos, com ênfase nas modificações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, incluindo as mudanças na absorção, distribuição, metabolização e eliminação destas drogas. Chama-se a atenção para o significativo aumento dos efeitos adversos dos antibióticos na ancianidade e as razões deste fato. Na última parte faz-se a revisão destes efeitos adversos destacando-se os que são comuns a todos eles e em seguida os que são mais específicos de cada grupo químico revisto.

Palavras-chaves: Antibioticoterapia; princípios; bases racionais; idosos

ABSTRACT

Initially, the concept of the elderly in Brazil and in the WHO was discussed. There is an increase in the population of this age group worldwide, based on WHO data, and in Brazil according to IBGE projections. Data showing the increase in infections in old age are presented and the main reasons for this fact are mentioned. Consequently, the need for frequent use of antimicrobials in the elderly. The main particularities of the use of antibiotics in the elderly are reviewed, with emphasis on pharmacodynamic and pharmacokinetic changes, including changes in the absorption, distribution, metabolism, and elimination of these drugs. The significant increase in the adverse effects of antibiotics in old age and the reasons for this fact are highlighted. Finally, a review of these adverse effects is carried out, emphasizing those that are common to all of them and then those that are more specific to each chemical group reviewed.

Keywords: Antibiotics; infection; elderly; pharmacokinetic

INTRODUÇÃO

Não existe consenso acerca da idade limítrofe entre adultos maduros e idosos. Tradicionalmente, a sociedade, na sua sabedoria coletiva, considera como idosos os indivíduos com 60 ou mais anos. Na legislação brasileira idoso é quem tem 60 ou mais anos. Com o aumento progressivo da expectativa média de vida, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em países desenvolvidos, considera idosos os que têm 65 ou mais anos e, em países subdesenvolvidos, os que totalizam

60 ou mais anos. Do ponto de vista clínico a definição deve levar em consideração não só a idade cronológica como também o estado de saúde de cada indivíduo.

De acordo com a OMS, em 2015 existiam 900 milhões de habitantes com 60 ou mais anos no mundo; estima-se que em 2050 este número passará para 2 bilhões de pessoas, aumentando de 12% para 22% da população idosa mundial.

Cálculos da diretoria de pesquisas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (consulta feita pela Internet em 22/11/2021, às 8:00), disponíveis em sua *homepage*, mostram que a população brasileira no final de 2021 chegou a 213.317.639 habitantes, e continuará crescendo em um ritmo cada vez mais lento até 2047, quando totalizará 233.233.670 pessoas. A partir de 2048 começará a cair paulatinamente, de modo que em 2060 estará em 228.286.670 indivíduos. A população com 60 ou mais anos, entretanto, não vai parar de aumentar. No final de 2021 os idosos com 60 anos ou mais totalizaram 31.330.235 cidadãos (21.658.060 se for considerada a faixa de 65 ou mais anos). Crescerão em taxas elevadas chegando a 87.955.659 pessoas em 2060 (73.460.946 se o cálculo for para os que têm 65 ou mais anos), configurando um aumento acima de 427% se levarmos em consideração o Censo de 2010, em que a faixa geriátrica com 60 ou mais anos era de 20.590.779 habitantes. Constituirão mais de 38% da população total da futura época. Haverá uma preponderância de

mulheres (51,3%) sobre os homens (48,7%). As estimativas do IBGE também mostram que todas as faixas etárias de idosos aumentarão, mas este aumento será mais significativo nas faixas mais elevadas. Por exemplo, os indivíduos com 90 ou mais anos chegaram a 856.211 no final de 2021 e totalizarão 5.083.408 em 2060. Estes números são autoexplicativos e dão uma boa ideia da dimensão do tema. Espera-se que os nossos representantes levem estes números em consideração no planejamento de suas políticas públicas de saúde.

Prescrever medicamentos para idosos é um ato médico que será cada vez mais requerido diante do aumento dessa população. Nos Estados Unidos, cerca de 1/3 das receitas médicas foi para pacientes idosos, quando estes ainda representavam cerca de 13% da população norte-americana. Os antibióticos estão entre os medicamentos mais usados na senectude, principalmente nos hospitais gerais (obviamente também nos geriátricos), asilos, casas de repouso e instituições semelhantes. A frequência é ainda maior nos idosos fragilizados e nas últimas semanas de vida.⁽³⁾ Os idosos da população geral recebem em média antibióticos 1,1 vez ao ano, comparado a 0,88 em crianças e em adultos mais jovens. Em casas de repouso de idosos o índice de uso de antibióticos aumenta para 2,53 a 4,56 vezes ao ano por paciente, com uma média de 3 a 5 antibióticos ao ano por pessoa. Infelizmente, boa parte destas prescrições é inadequada na indicação, na posologia e

na duração, variando de 26% a 75% de uso incorreto.⁽⁸⁾ Nos ambulatórios, a cerca de 8% dos idosos são receitados antibióticos em suas consultas. Estima-se que 13,5% dos efeitos adversos desses fármacos nos idosos são causados pelos antimicrobianos. Estes números dão uma ideia da importância do tema que será analisado a seguir.

AS INFECÇÕES DURANTE A SENECTUDE

As infecções participam como causa primária ou contribuem indiretamente para os óbitos em cerca de 1/3 dos pacientes com mais de 65 anos nos Estados Unidos. Além da letalidade elevada, as infecções nos idosos têm maior morbidade, com processo de recuperação mais prolongado que nos adultos mais jovens, além de maior tempo de internação. Comumente as infecções agravam doenças de base preexistentes, podendo ainda acelerar o envelhecimento e a progressão do declínio funcional, tornando os pacientes dependentes de cuidados especiais.

A apresentação das doenças infecciosas nos idosos tem características próprias, classificadas por alguns autores como “atípicas”. Na verdade não são atípicas, mas sim variações do quadro clínico dos adultos mais jovens que ocorrem comumente nos idosos e refletem as alterações fisiológicas do envelhecimento. Cada vez mais se torna necessário o conhecimento da apresentação clínica das doenças nos pacientes idosos,

em função dos números que vêm por aí. Clínicos com boa formação geriátrica estão se tornando fundamentais para lidar corretamente com estes pacientes.^(14,20,29,53)

Os enfermos com mais de 60 anos podem apresentar as mesmas doenças infecciosas que ocorrem em qualquer outra faixa etária, acrescidas de algumas enfermidades muito comuns na velhice. No mundo inteiro, dentre as infecções mais diagnosticadas nos idosos destacam-se as do trato urinário, as pneumonias, as viroses respiratórias, com realce para a influenza (desde 2019 também para a COVID 19), as infecções da pele e do tecido subcutâneo, incluindo o chamado pé diabético, as sepses, a endocardite infecciosa, diarreias infecciosas, incluindo a infecção pelo *Clostridioides difficile*, a diverticulite e outras infecções intra-abdominais, a tuberculose, infecções por fungos, entre outras. Todas as infecções relacionadas aos cuidados da saúde são mais comuns nos doentes geriátricos. O estudo clínico detalhado destas infecções foge ao objetivo deste trabalho, bem como o do seu tratamento específico.

PRINCIPAIS FATORES QUE FACILITAM A PRESENÇA DE INFECÇÕES NOS IDOSOS^(19,25)

De forma geral, os pacientes idosos têm múltiplos fatores que facilitam o surgimento das infecções, que podem estar simultaneamente presentes.

Disfunção imune relacionada à idade⁽²⁾

O envelhecimento é acompanhado gradualmente de alterações do sistema imune, processo denominado imunossenescência (IS). A IS traz como consequências potenciais a disfunção do sistema imune, uma suscetibilidade aumentada para o aparecimento de infecções, neoplasias malignas e doenças autoimunes, diminuição da resposta às vacinas e um estado crônico de inflamação (*inflammaging*) que, se admite, deve contribuir para o surgimento de aterosclerose, osteoporose, *diabetes mellitus*, artrites, doenças neurodegenerativas e outras relacionadas à ancianidade.

Os estudos sobre a imunidade inata têm revelado que nos idosos saudáveis o número dos neutrófilos, monócitos, células dendríticas, macrófagos em geral e de células *natural killers* (NK) parece estar preservado, entretanto sua atividade funcional vai sendo comprometida ao longo do tempo, alcançando maior intensidade no chamado idoso fragilizado (IF). Os neutrófilos parecem apresentar redução de sua quimiotaxia para os processos inflamatórios, da capacidade de fagocitose, assim como do seu poder de destruição dos microrganismos. Há apoptose prematura dos neutrófilos, diminuindo sua sobrevivência no processo inflamatório. Em estímulos mais intensos, há retração da resposta ao fator estimulador de colônias de granulócitos na medula óssea; sua mobilização da medula para o sangue é mais lenta quando comparada à

dos adultos jovens. Também se descreve uma menor resposta dos neutrófilos às citocinas. Alterações similares são descritas nos macrófagos, monócitos e células dendríticas, que parecem produzir menos citocinas e apresentam menor quimiotaxia e poder de destruição de microrganismos.

A quantidade dos precursores dos macrófagos e monócitos está diminuída nos idosos. A maturação das células dendríticas é defeituosa, afetando a apresentação dos antígenos aos linfócitos T, diminuindo a resposta inicial principalmente diante de agentes novos. Os receptores do tipo TLR (*toll like receptors*) estão diminuídos nos idosos, ocasionando dificuldades no reconhecimento rápido dos patógenos e na orquestração de produção de citocinas, o que determina maior suscetibilidade às infecções. As células NK, embora não diminuam em número, apresentam um declínio na sua citotoxicidade bem como na produção de citocinas e quimiocinas.⁽⁴⁾

Inflammaging é uma inflamação crônica de pequena intensidade, estéril, descrita em pacientes idosos, principalmente os fragilizados. Existe uma elevação dos níveis de vários marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, e também de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , em inglês) e a interleucina 1 beta, quando se compara com os níveis de adultos jovens. Sua patogenia ainda é pouco conhecida, mas a IS desempenha importante papel; admite-se

a participação de fatores hormonais, do dano celular que vai ocorrendo com o envelhecimento das células e da produção de ativadores endógenos pelo sistema imune inato; alguns autores consideram que pode haver também uma alteração na resposta anti-inflamatória dos idosos, prolongando as inflamações. Clinicamente, este estado pode vir acompanhado de hiporexia, perda de peso, fraqueza muscular e desnutrição, que podem ocorrer em infecções, entretanto no *inflammaging* a inflamação é estéril. Admite-se que este estado de inflamação crônica pode contribuir para que ocorram infecções, além de várias enfermidades, como a arteriosclerose, *diabetes mellitus*, doenças neurodegenerativas, insuficiência cardíaca crônica, câncer, entre outras.^(22,23,28)

Há uma diminuição da imunidade adquirida nos idosos. Ocorre um declínio na produção dos linfócitos T e B virgens (*naïve*), o que parece estar relacionado à involução do timo, que começa na puberdade e ocasiona uma redução na população e na diferenciação dos linfócitos virgens quando diante de antígenos novos. A resposta dos remanescentes é menor e há também uma redução das células-tronco e das precursoras dos linfócitos da medula óssea. Em contrapartida, há maior acúmulo de linfócitos de memória, fato que não significa necessariamente maior resistência, pois a ativação funcional destas células é mais fraca, assim como são reduzidos os níveis de citocinas produzidas por eles, entretanto a imunidade antiga parece menos afetada

que a imunidade para novos patógenos. Descreve-se também uma redução das células T regulatórias, com possível aumento na inflamação e no surgimento de autoimunidade. Há dificuldade no relacionamento dos linfócitos com as células apresentadoras de antígenos do sistema imune inato.

A imunidade humoral dos idosos declina com a idade, particularmente nos IF. Deste fato parece resultar menos proteção contra doenças infecciosas e resposta menos efetiva às vacinações. A relação entre os linfócitos T e os linfócitos B está alterada, particularmente, contra os antígenos novos. Ocorre uma redução do número de linfócitos B na medula óssea, declínio dos linfócitos B virgens, menor resposta às moléculas estimuladoras da produção de anticorpos humorais, embora também haja um aumento das células B de memória.

Levando em consideração a IS, alguns autores chegam a recomendar a preferência para antibióticos com mecanismo de ação primariamente bactericida nestes enfermos; esta proposta, embora lógica teoricamente, carece de trabalhos comparativos e não tem base científica sólida até o momento para ser radicalmente aplicada na prática.

Alterações funcionais e anatômicas das barreiras protetoras

As barreiras anatômicas e funcionais atuam como um eficiente elemento na defesa contra as infecções. Na medida em que o envelhecimento se instala, profundas

alterações ocorrem e muito contribuem para o surgimento de infecções.

No aparelho urinário a bexiga torna-se menos elástica, há redução da sua capacidade, apresenta menor contratilidade, menos inervação autonômica, menor poder de reter a urina, além de esvaziamento incompleto. Existe menor capacidade de adiar a micção, há a presença de urina residual e aumentam as contrações involuntárias. O prolapso da bexiga em mulheres e a hipertrofia prostática no homem aumentam a estase urinária. Existem alterações no uroepitélio que facilitam a aderência de bactérias uropatogênicas. As alterações hormonais após a menopausa completam o quadro, favorecendo a colonização por Gram-negativos na microbiota vaginal. Estes fatores facilitam a colonização e as infecções do trato urinário.

No trato gastrointestinal diminui a produção e o poder bactericida da saliva, podendo interferir com a microbiota orofaríngea, A língua perde força e a deglutição é mais vagarosa. Há diminuição da acidez gástrica por conta de atrofia da mucosa gástrica, do uso de inibidores de bomba de prótons, de cirurgias, entre outras, que interferem com a microbiota intestinal, incluindo o delgado e o estômago. Há redução da motilidade intestinal e mudanças na microbiota, com diminuição de bactérias consideradas protetoras, como as bifidobactérias e os anaeróbios em geral, concomitante ao aumento das enterobactérias. Há mudanças qualitativas no muco intestinal. O uso de

antimicrobianos pode agravar o problema, facilitando a instalação de gastroenterites e da diarreia pelo *Clostridioides difficile*.

As pneumonias são comuns nos idosos. Além da IS, várias alterações fisiológicas no trato respiratório contribuem para isto. Destacam-se o enfraquecimento da tosse e de outros reflexos respiratórios, a diminuição da depuração mucociliar, o movimento ciliar menos efetivo para eliminar os patógenos e os poluentes; descreve-se ainda queda nos níveis de imunoglobulinas nas secreções traqueobrônquicas. A elasticidade e a complacência pulmonar vão se alterando com a idade; relata-se também o enfraquecimento da musculatura respiratória. O aumento do pH da secreção gástrica parece facilitar a colonização de patógenos na orofaringe. Os episódios de microaspiração e as pneumonias por macroaspiração são mais comuns nos idosos.

Na pele e no tecido subcutâneo há perda do colágeno da derme juntamente com dificuldade de cicatrização dos ferimentos, além de perda de tecido celular subcutâneo. Há uma redução do tamanho dos vasos sanguíneos da derme, dificultando a chegada e liberação de células do sistema imune. Ocorre achatamento nas junções da derme com a epiderme e alteração na adesão da derme com a epiderme, aumentando as consequências dos traumas comuns. A capacidade de ligação da camada córnea com a água fica diminuída, torna a pele seca e quebradiça, mais vulnerável a traumas e infecções.^(4,17,25)

No sistema nervoso central (SNC) são referidas alterações estruturais e funcionais na micróglia, facilitando a instalação de infecções. No sistema endócrino nos idosos ocorre aumento gradual na liberação do cortisol, catabolismo crescente com a resultante hiporexia, perda de peso, decréscimo da massa muscular e adinamia. No sistema musculoesquelético há progressiva redução da massa óssea e muscular com diminuição da força e da funcionalidade. Enfim, todo o organismo do idoso sofre com as alterações produzidas pelo envelhecimento.^(4,17,25)

Desnutrição

Estima-se que de 10% a 30% dos idosos tenham déficit nutricional, porém esta estimativa pode chegar a 50% se forem considerados somente os idosos institucionalizados. A desnutrição, seja global ou específica por carência de proteínas ou de microelementos, causa desregulação do sistema imune e é reconhecida como fator de risco de infecção. Deve ser diagnosticada e tratada corretamente para se romper o círculo vicioso de que as infecções aumentam a demanda metabólica que agrava a desnutrição, que por sua vez agrava a infecção e interfere com a sua recuperação.⁽³⁷⁾ Suas causas principais são de natureza socioeconômica, psicológica por estresse ou depressão, biológica por perda do olfato, do paladar, problemas dentários, comorbidades, aumento de produção de citocinas inflamatórias, principalmente no

idoso fragilizado, distúrbios na produção dos peptídeos reguladores do apetite, além de alterações hormonais. A desnutrição é considerada um preditor de maior letalidade nas infecções mais graves dos idosos. Mesmo no paciente bem nutrido é importante o aporte nutricional adequado como item da terapêutica. A desidratação é comum nos doentes geriátricos, visto que seus reflexos homeostáticos estão alterados, sentem menos sede e ingerem pouco líquido. O organismo dos anciãos tem cerca de 10% menos água quando comparado ao dos adultos jovens e apresenta também alterações na resposta à vasopressina. Embora menos comum, no extremo oposto, admite-se que a obesidade nos idosos também é fator de risco para muitas infecções.

Comorbidades crônicas

Ao contrário dos pacientes pediátricos e dos adultos jovens, os pacientes longevos comumente têm doenças associadas que requerem cuidados médicos concomitante aos das infecções. Na medida em que a idade avança, o número de comorbidades vai também se elevando e em média existem de 3 a 9 enfermidades por doente. São comuns a hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, hipotireoidismo, osteoporose, incontinência urinária, bronquite crônica, insuficiência cardíaca, neoplasias, quadros demenciais diversos, insuficiência renal crônica, cirrose hepática, artroses, sequelas de acidentes vasculares cerebrais, entre outras. O progresso da medicina

vem aumentando a sobrevida nestas condições, mas em contrapartida aparecem muitas infecções, com elevada morbidade, complicações, convalescença mais prolongada e maior letalidade. As comorbidades com maior frequência de infecções são o *diabetes mellitus*, a insuficiência cardíaca e as neoplasias malignas principalmente quando são objeto de quimioterapia ou cirurgias. O controle das comorbidades faz parte também do tratamento adequado das infecções nos idosos.

A síndrome do idoso fragilizado afeta de 13% a 28% dos pacientes geriátricos em geral e acima de 1/3 dos enfermos com 80 ou mais anos. Tem sido definida⁽¹⁴⁾ pela presença de três ou mais das seguintes características: perda de peso não programada, cansaço e adinamia permanentes, andar vagaroso e pouca atividade física; outros achados comuns incluem quedas frequentes, delírios e desabilidade flutuante; estas manifestações se confundem com as das infecções bem definidas. Existe um processo inflamatório crônico de baixa intensidade sem a presença demonstrável de infecções. Comumente são detectadas alterações na coagulação sanguínea, anemia, proteína C-reativa e IL-6 elevadas. As múltiplas alterações fisiológicas do envelhecimento costumam estar claramente presentes nestes pacientes.

As doenças clínicas agudas nestes doentes também se complicam com infecções e, da mesma forma que as infecções

agudas, parecem acelerar a progressão do envelhecimento e dos quadros demenciais, particularmente a doença de Alzheimer.

Alguns autores destacam a existência de uma condição nos idosos chamada de sarcopenia, mais comum que a síndrome do idoso fragilizado e que se caracteriza por significativa perda da massa muscular e da massa óssea, que culmina com perda de força muscular e baixa capacidade física. Após os 50 anos estima-se que haja uma perda de 1% a 2% ao ano da massa muscular, de modo que aos 80 anos quase 50% dos idosos têm sarcopenia. É considerada um preditor independente de letalidade.

Influência do local onde vive o idoso

Nos Estados Unidos, cerca de 1,4 milhão de idosos vive em casas de repouso, onde têm alimentação, recreação e os cuidados de saúde necessários. Existem outras instituições, como por exemplo casas de saúde de apoio de longa permanência, asilos, clubes ou grupos comunitários, que concentram populações de idosos, além de instituições sociais para anciãos. As estimativas americanas são de que estes números vão aumentar continuamente. Quando necessário, os anciãos são encaminhados para serviços de emergência ou para hospitais, retornando posteriormente ao seu local de origem caso não venham a falecer.⁽³⁾ O risco de infecções neste grupo de doentes é aumentado quantitativamente e qualitativamente, pois comumente as infecções são

causadas por microrganismos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), pneumococos e enterobactérias resistentes às fluoroquinolonas, Gram-negativos multirresistentes, produtoras de amp C ou beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e carbapenemas, o *Clostridioides difficile*, entre outros. A convivência destes pacientes entre si nestas comunidades de idosos, atendidos por profissionais de saúde que cuidam de vários pacientes, facilita a transmissão; os que são dependentes de cuidados destes profissionais para suprir as suas necessidades diárias, mesmo em sua residência, têm risco maior. Os idosos que usam cateteres de longa permanência correm maior risco. Outro fator importante nestas instituições é a carência de clínicos com boa formação geriátrica, além da falta de comissões de controle do uso de antimicrobianos, fatos que levam ao uso abusivo de antibióticos, estimado em casas de repouso americanas entre 25% e 75% das prescrições, evento que facilita a instalação da infecção pelo *C. difficile* e pressão seletiva para bactérias resistentes.

Os idosos que vivem em suas casas têm menor probabilidade de infecções por germes resistentes quando comparados aos que vivem em casas de repouso ou que têm necessidade de hospitalizações; de modo geral, os que vivem em suas casas têm menos comorbidades e, por isto, menor

dependência de cuidados dos familiares ou de profissionais da saúde.

PRINCIPAIS PARTICULARIDADES DO USO DOS ANTIMICROBIANOS NOS IDOSOS

Apesar dos mais de 80 anos de uso, o conhecimento da antibioticoterapia nos idosos ainda tem muitas lacunas. Durante o curso médico a fisiologia que é ensinada tem como base os adultos normais, porém são pouco abordadas as modificações que vão ocorrendo com a idade. A maioria dos ensaios clínicos terapêuticos excluem os idosos. As conclusões obtidas nos estudos em adultos são comumente aplicadas, sem pesquisas específicas, nos idosos. As bulas dos medicamentos de uma forma geral não incluem instruções específicas para idosos, embora estas informações comecem a ser exigidas pela legislação de alguns países. Em antibioticoterapia o aforisma terapêutico seguido para grande parte dos medicamentos usados em geriatria de “começar por baixo e aumentar devagar” não se aplica para os antimicrobianos.⁽⁶⁾ Em antibioticoterapia deve-se começar rápido, com a dose certa e ajustar durante o tratamento quando for o caso, devido à maior gravidade potencial das infecções. A fisiologia, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos antibióticos nos anciãos têm muitas particularidades que devem ser consideradas e as principais serão revisadas a seguir.^(8,21,40)

Alterações farmacocinéticas mais relevantes dos antibióticos nos idosos^(12, 39,35,36)

Absorção. Vias de introdução dos antibióticos

Embora haja variações individuais, com o passar dos anos o pH do suco gástrico vai ficando mais alto, visto que as células parietais do estômago atrofiam-se e produzem menos ácido, levando a uma hipocloridria ou acloridria. O uso de medicamentos que neutralizam ou reduzem a secreção ácida bem como algumas comorbidades produzem o mesmo efeito. A ionização e a solubilidade de alguns antibióticos que dependem do pH baixo podem sofrer alterações, interferindo na sua absorção, como por exemplo o itraconazol, sulfonamidas, pirimetamina, cefuroxima, ampicilina e o atazanavir; a dapsona fica insolúvel no pH neutro. Alguns antibióticos que são ácido lábeis podem ter a sua absorção aumentada, como a eritromicina, a claritromicina e as penicilinas. Há diminuição progressiva da superfície de absorção intestinal. Os antibióticos são absorvidos por difusão passiva e por isto não sofrem alterações significativas, entretanto alguns medicamentos que dependem de sistemas de transporte ativo na mucosa intestinal, como a vitamina B12, podem ser mais afetados. Há redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, em função das alterações vasculares que se instalam com a idade, o que pode diminuir a absorção de medicamentos. Nos idosos, o tempo de esvaziamento gástrico e a motilidade

intestinal estão lentificados, o que pode acarretar diminuição ou retardo na absorção de antibióticos, além de um tempo maior para se alcançar a concentração máxima, embora estas modificações não pareçam afetar a área sob a curva dos antibióticos que foram estudados. A redução da motilidade, ao possibilitar um contato mais prolongado dos antimicrobianos com a mucosa intestinal, parece compensar as alterações descritas na absorção. Alguns autores recomendam usar inicialmente a via venosa quando se quer atingir rapidamente as concentrações máximas em infecções mais graves. A via oral continua sendo também a mais utilizada nos idosos.

Mais importante que as alterações descritas é a questão da adesão correta ao tratamento, em virtude da polimedicação, muito comum nestes enfermos, das alterações da memória do idoso, alterações da visão e da audição que acarretam erros na leitura ou no entendimento da prescrição, considerando-se ainda a presença de quadros demenciais associados que no seu conjunto acarretam até 50% de erros nas tomadas dos medicamentos por via oral. Desta forma, a via oral nos idosos deve ser supervisionada; recomendam-se aqueles antibióticos, quando possível, que tenham menos tomadas diárias, evitando-se ainda os fármacos que não sejam essenciais ao caso. As alterações descritas são mais pronunciadas no IF. Vale lembrar ainda que algumas doenças do trato gastrointestinal podem interferir na absorção dos

medicamentos, particularmente quando cursam com vômitos e diarreia, do mesmo modo que muitos medicamentos associados aos antimicrobianos podem causar como efeito indesejável o mesmo problema.

A via venosa é a preferida para a administração dos antibióticos para os casos de infecções graves. Em geral as veias periféricas de idosos são mais difíceis de se conseguir e também de conservar. A sua manutenção torna-se ainda mais complicada em casos de delírio ou demência. Por outro lado, as infecções relacionadas a cateteres são mais comuns nos idosos; tão logo seja possível, deve-se passar para a via oral. Os idosos também são mais propensos a apresentar flebites químicas com os antibióticos do que os adultos mais jovens.

A via muscular só deve ser usada em idosos se as demais alternativas foram esgotadas. A massa muscular dos anciãos diminui de 1% a 2% ao ano após os 50 anos, ao mesmo tempo em que vai sendo substituída por gordura, mesmo naqueles enfermos que não apresentam sinais evidentes de obesidade, fazendo com que a injeção muscular seja em parte intralipomatosa. A absorção após uso intramuscular é irregular, valendo acrescentar o fato de que a circulação dos músculos pode estar alterada nos idosos. Os fenômenos irritativos no local das injeções intramusculares no grupo geriátrico são mais comuns, bem como os abscessos estéreis no local da injeção.⁽⁴⁵⁾

As vias subcutânea, sublingual, clister, cremes, pomadas, aerossol, entre outras,

não parecem estar alteradas nos idosos, porém existem poucos estudos sobre o tema.

Distribuição

A maioria dos pacientes geriátricos tem perda de peso relacionada com a idade. Aos 90 anos, 50% dos enfermos têm peso abaixo das tabelas ideais de adultos, 40% estão na faixa normal e somente 10% estão acima do peso ideal. A água corporal aos 80 anos é de 10% a 15% menor quando comparada à dos adultos. A massa óssea, muscular e a da maioria dos órgãos diminui entre 12% e 19%. Em direção oposta, o tecido adiposo aumenta progressivamente nos anciãos, alcançando de 18% a 36% da massa corporal dos homens e porcentagens maiores ainda nas mulheres, mesmo na ausência de sinais clínicos de obesidade. Desta forma, o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos está diminuído, como por exemplo os beta-lactâmicos em geral, os aminoglicosídeos e os glicopeptídeos. Este quadro pode se agravar diante de doenças que cursam com perda hídrica ou com o uso de diuréticos. O uso de doses preconizadas para adultos jovens pode, nos idosos, resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas e determinar mais efeitos adversos, principalmente com antibióticos de faixa terapêutica estreita, como os aminoglicosídeos e a vancomicina.⁽²¹⁾

Os fármacos lipofílicos, ao contrário, têm um volume de distribuição maior em função do aumento da massa adiposa; ocorre um prolongamento da meia-vida, há maior

demora em se atingir as concentrações máximas, pode haver acúmulo delas no organismo e um efeito mais prolongado; a rifampicina, as fluoroquinolonas, os macrolídeos, as oxazolidinonas, as tetraciclina, a anfotericina B e os imidazólicos antifúngicos estão neste grupo.

Com o passar da idade os níveis de albumina dos idosos vão diminuindo, ficando reduzidos em 10% a 20%, quando comparados com os dos jovens. Esta queda é atribuída à menor ingestão proteica e à diminuição da síntese hepática. Esta redução pode levar a uma menor ligação dos antibióticos com as proteínas, aumentando a sua fração livre e, portanto, a fração farmacologicamente ativa. O problema tende a se agravar em idosos em uso de múltiplos medicamentos, aumentando a possibilidade de haver deslocamento das ligações proteicas, aumento da toxicidade de alguns fármacos e maior interação de fármacos. Especial atenção deve-se dar a enfermos desnutridos e aqueles com comorbidades que diminuem a albumina, como as neoplasias malignas e as hepatopatias, assim como a cirrose, que apresenta maior risco de toxicidade inesperada com as doses habitualmente usadas.⁽⁴³⁾

Metabolização

O fígado é a principal sede de metabolização dos fármacos. Como todo o resto do organismo, ele também sofre com a idade. Seu tamanho vai se reduzindo e em média

o peso cai entre 20% e 35%; o retículo endoplasmático diminui e o espaço extracelular aumenta. O fluxo sanguíneo esplâncnico diminui. O fluxo hepático reduz-se de 0,3% a 1,5% ao ano após os 25 anos, chegando a uma queda de até 40% no IF. O fluxo biliar diminui bem como a síntese proteica, de gorduras e de glicose. Apesar destas modificações, as provas de função hepática não costumam estar alteradas, exceto a albumina mais baixa. Com o decréscimo do fluxo, diminui a chamada metabolização da primeira passagem dos medicamentos pelo fígado, quando a terapêutica é usada por via oral. Os medicamentos demoram mais tempo para serem depurados, o que pode aumentar a meia-vida de alguns deles e elevar as concentrações séricas de alguns antimicrobianos, como macrolídeos, imidazóis antifúngicos (exceto o fluconazol), a rifampicina e o trimetoprim + sulfametoxazol.

A metabolização da fase I (oxidação, redução e hidroxilação) de alguns fármacos pode alterar-se nos idosos. Há um declínio na atividade funcional de várias enzimas do sistema citocromo P-450, e estas alterações podem sofrer também variações individuais de natureza genética. Não há como avaliar, em termos práticos, a intensidade destes achados em cada paciente. Admite-se que há um risco potencial de acúmulo dos fármacos não metabolizados corretamente e surgimento de efeitos adversos no idoso.

Os fármacos metabolizados na fase II (conjugação com a glicina, sulfatação, acetilação, glucuronidação) parecem ser pouco

afetadas. Eventualmente, nos pacientes polimedicados estas mudanças aumentam o risco de interações, devendo-se estar atento para estes fatos. Em vários medicamentos, como a isoniazida, a idade é comprovadamente fator de risco para o aparecimento de hepatotoxicidade. Especial atenção para os idosos com hepatopatias.^(43,52)

Eliminação^(33,34)

Descreve-se no idoso uma progressiva diminuição da massa parenquimatosa renal, que após os 50 anos atinge cerca de 10% por década; aos 90 anos em média o rim é 30% menor quando comparado com o dos adultos, principalmente na camada cortical, com relativa preservação da medular. O número de glomerulos diminui após os 40 anos, de modo que entre os 20 e os 90 anos a função glomerular declina de 35% a 50% na maioria das pessoas. O fluxo renal encolhe cerca de 1% ao ano após os 50 anos. A secreção e a reabsorção tubular também se alteram. A maior parte dos doentes com 80 anos já perdeu cerca de 40% da sua função renal original, mesmo sem doença. Em recente trabalho demonstrou-se que aos 80 anos só 4% dos pacientes tinham função renal considerada normal; no restante havia alterações consideradas leves em 53%, moderadas em 25% e nos restantes 18%, graves.⁽³³⁾ Estas alterações amplificam-se quando comorbidades associam-se às alterações fisiológicas dos anciãos, como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva,

diabéticos com lesão renal e outras nefropatias crônicas. As consequências práticas destas alterações são a diminuição da eliminação renal dos antibióticos, seja na sua forma ativa ou seus metabólitos, aumento das suas concentrações séricas, da meia-vida, fatos que podem determinar acúmulo dos fármacos e aparecimento de efeitos adversos.

Nos idosos evitam-se medicamentos nefrotóxicos sempre que possível. É fundamental avaliar a função renal dos idosos quando se usam antibióticos que são eliminados pelos rins. São necessários ajustes nos intervalos de acordo com a depuração de creatinina, particularmente naqueles com faixa terapêutica estreita, como é o caso da vancomicina e o dos aminoglicosídeos. Idealmente, estes antibióticos deveriam ser controlados com dosagens séricas periódicas, de modo a preservar a ação antimicrobiana e reduzir o risco de toxicidade pelo seu acúmulo. O nível de creatinina dos idosos é mais baixo em razão da sua perda de massa muscular. Provas mais finas da função renal comumente não estão disponíveis na prática clínica, nas emergências. Muitos autores sugerem a utilização de fórmulas, como a de Cockcroft & Gault, que apesar de suas imperfeições dão uma ideia da filtração glomerular com rapidez. Entretanto as equações MDRD (*modification of diet in renal disease*) e principalmente a CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration*), revisada este ano, são mais recomendadas

pelos nefrologistas, sendo as calculadoras facilmente disponíveis em sites como o da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Comumente o uso de antibióticos que são eliminados pelos rins nos idosos com infecções graves deve ser feito como se eles tivessem insuficiência renal leve ou moderada.^(6,29,48)

Farmacodinâmica (FD) dos antibióticos nos idosos^(6,34,26,51)

O impacto da idade nos modelos de farmacodinâmica dos antibióticos e os ajustes necessários para seu uso nos pacientes geriátricos são pouco estudados. Os receptores das células do organismo humano onde a maioria dos fármacos atuam podem alterar-se nos idosos, principalmente na sua densidade, na afinidade e tipo de atuação. Ao contrário do que sucede com os medicamentos comuns, os receptores dos antibióticos estão nos microrganismos do foco infeccioso e não mudam nos idosos; bastando para isto que eles aí cheguem em concentração adequada,⁽¹²⁾ embora seus efeitos colaterais possam modificar-se.

Mesmo havendo variações individuais, as alterações farmacocinéticas, citadas no tópico “Alterações farmacocinéticas mais relevantes dos antibióticos nos idosos”, que são decorrentes das alterações fisiológicas do envelhecimento e das comorbidades que o acompanham, acabam tendo repercussões na farmacodinâmica dos antimicrobianos. Desta forma também é fundamental adotar medidas para otimizar a posologia dos antimicrobianos,

aplicando nestes pacientes os princípios da farmacodinâmica mais bem estabelecidos em outras faixas etárias.⁽²⁴⁾ Se a posologia dos antimicrobianos for correta, aumentam-se as chances de se alcançar não só a cura clínica, mas também da erradicação dos microrganismos do local da infecção, prevenindo a seleção de resistência, além de se diminuir os efeitos adversos.

A chegada dos antibióticos no local de atuação depende principalmente da sua farmacocinética, da estrutura, forma e de outras propriedades físico-químicas, além da vascularização dos tecidos afetados e das características anatômicas de cada infecção.

Os antimicrobianos do ponto de vista da farmacodinâmica são classificados em tempo-dependentes e concentração-dependentes. Nos antibióticos tempo-dependentes o melhor índice FD que se correlaciona com sua eficácia é o período em que ele fica acima da concentração inibitória mínima ($T > MIC$). Após atingir a concentração ótima de ação, neste grupo de antibióticos, é inútil elevar as doses, considerando-se que os receptores bacterianos estão saturados e a sua ação não aumenta. Nos microrganismos com a MIC baixa estudos mostram que a utilização dos antibióticos na dosagem menor, dentro da faixa correta estabelecida, produz resultados semelhantes aos da dosagem maior dentro da faixa recomendada, o que seria acompanhado de menos efeitos adversos, problema sempre importante nos idosos, além do menor custo. Estes antibióticos devem ser administrados,

de preferência, em infusões prolongadas ou contínuas; como alternativa, injeções EV em 30 minutos com intervalos de tempo curto. Com estas formas de administração há um enfraquecimento da concentração máxima, porém aumenta o $T > MIC$. Entre os antibióticos tempo-dependentes incluem-se os beta-lactâmicos (meropeném, imipeném, ertapeném, piperacilina + tazobactam, cefepima, ceftazidima etc.), clindamicina, entre outros. O efeito clínico nos idosos com esta estratégia é semelhante ao de outras faixas etárias. Nos idosos com a via renal de eliminação alterada, recomenda-se, quando houver necessidade, ajustar as doses e manter os intervalos para tentar obter um maior $T > MIC$, sendo o ideal a dosagem dos níveis séricos.

Os antimicrobianos concentração-dependentes têm forte correlação na sua eficácia com a concentração máxima obtida dividida pela MIC ($C_{\text{máx}} / MIC$) e com a área sob a curva dividida pela MIC (AUC / MIC). Dentre os antimicrobianos deste grupo citam-se os aminoglicosídeos, macrolídeos, metronidazol, fluoroquinolonas, tetraciclina e a daptomicina. Neste conjunto a estratégia recomendada é a de utilizar sempre que possível uma dose única diária, com infusão em cerca de 30 minutos. Os aminoglicosídeos são bem estudados e a sua posologia mais recomendada é a de injeção em monodose diária atingindo a concentração máxima, a mais alta possível dentro da faixa terapêutica. Além do efeito terapêutico melhor, as reações adversas também

são menos frequentes quando comparadas com as doses fracionadas que se usavam no passado. Os aminoglicosídeos são nefrotóxicos e ototóxicos e por isto pouco usados, principalmente em idosos. Deve-se monitorar a função renal antes e durante o seu uso. Se houver necessidade de ajustes na insuficiência renal dá-se preferência em aumentar os intervalos entre as doses, mantendo a dose inicial alta. Se possível, dosar os aminoglicosídeos no sangue, o que seria a conduta mais adequada. A eficácia desta estratégia também é comprovada nos idosos, principalmente naqueles em que a função renal é relativamente preservada e não haja outras alternativas para o tratamento, recomendando-se, ainda, tratar com a duração mais curta possível dentro da proposta terapêutica de cada infecção. O efeito pós-antibiótico neste grupo comumente é prolongado, indo ao encontro da dose única diária. Dentro da faixa terapêutica recomendada, quando a MIC do microrganismo é baixa, dependendo da localização da infecção, podem ser utilizadas as doses do nível mínimo da faixa terapêutica estabelecida nos trabalhos, a fim de minimizar os efeitos adversos nos idosos, sem prejuízo terapêutico.^(48,51)

REAÇÕES ADVERSAS AOS ANTIBIÓTICOS NOS IDOSOS^(38,52)

Inúmeros trabalhos atestam a grande frequência de reações adversas às drogas (RAD) nos idosos. Comparados com adultos jovens, os anciãos apresentam duas a três

vezes mais RAD. Os idosos nos diversos países recebem de 30% a 40% do total das prescrições, apesar de no momento corresponderem a de 10% a 20% da população, variando com o país. Estima-se nos Estados Unidos que o custo total de RAD é de cerca de US\$ 200 bilhões anuais. As RAD causam ou contribuem para o óbito em 200.000 pacientes anuais nos Estados Unidos. As RAD são responsáveis direta ou indiretamente por 1/5 das internações dos enfermos geriátricos e respondem por 5% a 10% dos custos hospitalares. A cada ano, até 35% dos idosos polimedicados tratados em ambulatorios referem RAD. Dentro deste imenso universo das RAD, os antibióticos contribuem com 5% a 41% dos casos, dependendo do setor do hospital estudado.^(1,30)

A maior frequência das RAD na senectude tem sido atribuída primordialmente aos seguintes fatores: a) alterações fisiológicas e anatômicas; b) comorbidades; c) polimedicação; d) outros fatores.⁽¹³⁾

As alterações fisiológicas dos idosos, como foi revisto, interfere diretamente na farmacocinética e na farmacodinâmica dos antibióticos. Por outro lado, a reserva funcional dos diferentes órgãos está diminuída, com capacidade menor para tolerar as agressões tóxicas dos antimicrobianos. A maior parte da pesquisa terapêutica é desenvolvida em adultos jovens e tem sido transportada para os idosos sem estudos específicos que levem em consideração suas particularidades, havendo clara necessidade de pesquisas em relação ao tema.

Os enfermos geriátricos comumente apresentam doenças associadas, principalmente insuficiência cardíaca, diabetes, hepatopatias, desnutrição, insuficiência renal crônica, entre outras que se adicionam às alterações descritas anteriormente, agravando o problema.^(38,53)

Os idosos comumente são polimedicados, em função dos múltiplos problemas que apresentam. Várias revisões mostram que os idosos tratados em enfermarias ou nos ambulatorios ingerem entre 2,8 a 8,3 remédios por indivíduo. Registre-se que nestes estudos em geral não estão incluídos remédios caseiros e aqueles de venda livre no comércio, como analgésicos, anti-inflamatórios, vitaminas etc., que podem causar efeitos adversos nada desprezíveis. Este último problema ocorre inclusive em países desenvolvidos, entretanto é mais comum entre nós. O número de RAD aumenta com o número de medicamentos usados. O uso errado dos medicamentos em estudo durante um ano ocorreu em 15% com 1 fármaco; com 4 fármacos passou para 35% e com 8 ou mais chegou a quase 100% de erros nas tomadas. Estes erros são mais comuns em idosos que não têm supervisão na sua medicação oral; são atribuídos ao esquecimento, decisão deliberada de não tomar o remédio, presença de RAD, não saber administrar corretamente o medicamento pela via indicada, não entender a prescrição, falhas na memória recente, quadros demenciais, entre outras razões. Os erros de prescrição também podem estar relacionados ao

médico e incluem medicação inadequada para o caso, doses incorretas para mais ou para menos, esquemas mais longos que o necessário; vários trabalhos mostram que de 5% a 20% dos remédios prescritos são desnecessários ou redundantes, fato importante e facilmente evitável.

A polimedicação favorece as interações medicamentosas.⁽¹⁸⁾ Estas interações na atualidade contam-se aos milhares, sendo impossível memorizá-las, sobretudo aquelas que não fazem parte do receituário diário e os novos medicamentos que são lançados. Para esta finalidade existem tabelas, livros e até programas de computador para auxiliar os profissionais que prescrevem antibióticos. Tavares divide as interações em três grupos: a) as que são de natureza essencialmente físico-química, como a inativação da penicilina G cristalina quando colocada em soluções contendo vitaminas C ou do complexo B; b) as de natureza farmacocinética, quando há interferência na absorção, difusão, metabolização ou eliminação dos fármacos, como por exemplo o uso de rifampicina, que acelera a metabolização dos hipoglicemiantes orais, diminuindo a ação destes últimos; c) de natureza farmacodinâmica, como por exemplo o sinergismo possível em bactérias sensíveis entre a ampicilina com a gentamicina. As interações devem ser analisadas em cada prescrição e ponderar-se a sua importância clínica no paciente em questão. As interações de antibióticos com outros fármacos ou outros antimicrobianos

de maior destaque serão citadas adiante nos principais grupos destes medicamentos utilizados nos doentes geriátricos.⁽¹²⁾

Outros fatores que podem contribuir para a toxicidade incluem o uso de bebidas alcoólicas, capazes de alterar a absorção, distribuição, metabolização, a eliminação e até o efeito de alguns medicamentos, principalmente os que agem no sistema nervoso central. As RAD são mais comuns nos IF e vários autores destacam que são mais proeminentes no sexo feminino. As RAD crescem linearmente com a idade. A automedicação com remédios caseiros e com os de venda livre também dá origem a RAD nada desprezíveis.

Efeitos adversos no local da aplicação

Os efeitos irritativos locais, como manifestações de intolerância digestiva, dor abdominal, vômitos, flebites superficiais e profundas, infecções no local de inserção dos cateteres, infecções relacionadas a cateteres, dor e irritação química nos locais de injeções musculares são mais comuns nos pacientes idosos, quando se compara com outras faixas etárias como foi relatado no tópico “Absorção dos antibióticos”.

Diarreia associada aos antibióticos (DAA). O *Clostridioides difficile*

A DAA é mais relatada em idosos e ocorre de 2% a 25% dos cursos terapêuticos, sobretudo com o uso da amoxicilina +

clavulanato, eritromicina, ampicilina, clindamicina, cefalosporinas, além de outros, particularmente quando têm largo espectro e atuam em anaeróbios.

O primeiro conjunto de DAA é relacionado ao efeito direto nos intestinos causado por alguns antibióticos. A eritromicina tem efeito agonista nos receptores da motilina, acelerando o esvaziamento gástrico, produzindo contração do antro, duodeno e da vesícula biliar. A eritromicina atua na musculatura lisa do duodeno e interfere na contratilidade intestinal. Estas alterações são correlacionadas com a comum intolerância digestiva à eritromicina, manifestada principalmente por vômitos, dor abdominal e diarreia. A amoxicilina + clavulanato também estimula o peristaltismo intestinal, causando comumente diarreia. Este efeito colateral é devido principalmente ao clavulanato e aumenta com as doses mais elevadas do medicamento. A amoxicilina isoladamente não parece ter ação significativa na motilidade intestinal, embora possa também causar DAA.

Em indivíduos com uma alimentação normal, cerca de 70g de carboidratos chegam por dia ao cólon. Esta fração é composta principalmente por carboidratos não digeridos no delgado, nas fibras, nos açúcares não absorvíveis e nos oligossacarídeos. Estes alimentos são quebrados por várias espécies bacterianas existentes no cólon, sobretudo anaeróbios, mais no cólon esquerdo que no direito. Deste processo resulta a formação de ácidos graxos de cadeia

curta e gases, particularmente acetatos, butirato e propionato, e ácidos orgânicos. Em condições normais a fermentação dos hidratos de carbono é completa ou quase completa. Estes ácidos graxos têm função nutriente e exercem um papel trófico importante na mucosa colônica, sendo usados como fonte de energia pelos colonócitos. A diarreia pode ocorrer quando a capacidade da microbiota de fermentar é ultrapassada por um excesso de ingestão de carboidratos, levando a um acúmulo, juntamente com ácidos graxos remanescentes e cátions ligados a ácidos graxos aniônicos; a diarreia é resultante da hiperosmolaridade. Admite-se que os antibióticos, principalmente os que atuam em anaeróbios, ao diminuírem a microbiota intestinal interferem neste processo, tudo indicando que podem produzir diarreia por este mecanismo.

Em seres humanos existem dois ácidos biliares ou sais biliares primários: os ácidos cólico e o quenodesoxicólico. Eles são produzidos pelos hepatócitos, armazenados na vesícula biliar e excretados na bile, conjugados com a glicina e a taurina; a maior parte exerce a sua ação no intestino delgado, principalmente na digestão das gorduras, sendo reabsorvidos cerca de 90% no íleo distal. A parte dos ácidos biliares que chegam ao cólon é degradada por enzimas bacterianas da microbiota residente, resultando a formação do ácido desoxicólico e o ácido litocólico. Os ácidos biliares livres ou conjugados têm ação catártica na mucosa colônica pela indução da secreção de água

e eletrólitos. Com a redução da microbiota bacteriana, principalmente de anaeróbios, diminui o desdobramento dos ácidos biliares que chegam ao cólon, fato que para a maioria dos pesquisadores explica parte da patogenia das DAA. Assinale-se ainda que a interferência na fermentação dos hidratos de carbono e a falta de desdobramento dos ácidos biliares parecem atuar simultaneamente na gênese das DAA deste grupo.

Embora descrita também na comunidade, a doença causada pelo *Clostridioides difficile* (DCd) é atualmente uma importante causa de diarreia associada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de DAA. O seu conhecimento vem despertando muito interesse não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta B1/NAP1/027 em vários países. A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo a sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos, os quais correspondem a mais de 70% dos enfermos.

As fontes de infecção da DCd são representadas pelos indivíduos doentes e pelos portadores assintomáticos que eliminam esporos do bacilo junto com as fezes. A transmissão basicamente é feita pessoa a pessoa via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante. O *Clostridioides difficile* (Cd)

é comumente encontrado em superfícies de mesas, cadeiras, camas, mobiliário em geral, dispositivos e instrumental médico como estetoscópio, aparelho de pressão, termômetros, roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, tornando fácil a contaminação. A propagação do Cd pelo pessoal de saúde é considerada um mecanismo importante e evitável pela lavagem adequada das mãos e a adoção das precauções básicas.

Cerca de 90% dos indivíduos com DCd apresentam um ou mais fatores de risco associados que facilitam o seu surgimento. Os pacientes que adquirem a DCd no hospital são na maioria das vezes idosos, com múltiplas comorbidades, em uso de antibióticos por alguma razão. O uso de antibióticos é o fator mais comum, estando presente em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos entéricos e anaeróbios, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd, facilitando a transformação dos esporos em formas vegetativas e diminuindo a competição para a sua instalação e produção das toxinas.

Em princípio, todos os antibióticos podem causar a DCd, entretanto as quinolonas, as cefalosporinas, a clindamicina e as penicilinas de largo espectro são os mais envolvidos. Pacientes com mais de 65 anos têm risco 10 vezes maior de apresentar a DCd quando comparados a adultos jovens; quanto maior a idade maior o risco; as recorrências, a morbidade e a letalidade

também são mais elevadas nos idosos. As razões parecem múltiplas, como a presença de comorbidades as mais diversas, o declínio fisiológico da imunidade e da função renal, internações mais comuns e mais prolongadas, uso comum de antibióticos, quimioterapia antineoplásica, uso de medicamentos imunossupressores, diminuição da acidez gástrica com a idade, diminuição da resposta imunitária às toxinas do Cd, diminuição da capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, gastrostomia, presença de sonda nasogástrica, proveniência de asilo de idosos principalmente se houve longa permanência, entre outras, levando a um risco cumulativo elevado.

A gravidade e a letalidade também são mais acentuadas nos idosos. O uso de inibidores da bomba de prótons acompanha-se de um risco aumentado de DCd. As cirurgias também podem elevar a frequência da DCd, particularmente em idosos, cirurgias gastrointestinais e procedimentos endoscópicos, uso de profilaxia antibiótica e as cirurgias de urgência. A doença inflamatória intestinal vem também se associando mais comumente à DCd. Outras condições muito citadas na literatura são as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante a quimioterapia antineoplásica; *diabetes mellitus*; cirrose hepática; doença renal crônica; paciente transplantado de órgãos sólidos ou de medula; imunossupressores, imunossupressão primária ou secundária, AIDS; desnutrição e hipoalbuminemia;

fibrose cística; presença de gastrostomia, jejunostomia ou sonda nasogástrica; consumo de carnes processadas, entre outros.

Efeitos adversos de natureza alérgica

As reações alérgicas nos idosos são responsáveis por 6% a 10% das reações adversas aos antibióticos. A maioria considera que a faixa etária em que mais ocorrem reações alérgicas aos antibióticos é dos 20 aos 49 anos. O problema maior nos idosos é o aumento da morbidade e da letalidade diante de reações mais graves, em função das alterações fisiológicas e das comorbidades comumente presentes. Em princípio todos os antibióticos podem causar alergia, entretanto, como em outras faixas etárias, predominam as penicilinas, cefalosporinas e os sulfamídicos. A maioria dos tipos de reação alérgica também já foi descrita em todos os antibióticos e também nos idosos. Embora a letalidade das reações alérgicas nos idosos seja maior, a maioria delas é de leve intensidade. Os idosos também podem apresentar reações pseudoalérgicas com alguns antimicrobianos, como é o caso da infusão rápida da vancomicina, causando a síndrome do homem vermelho. Em função da polimedicação comum nos idosos, constitui problema prático frequente ficar-se em dúvida se a reação alérgica observada é ao antibiótico prescrito ou aos medicamentos associados, motivando suspensão de tratamentos por vezes de difícil substituição; esta é mais uma razão para que as prescrições

sejam feitas somente com os medicamentos essenciais, evitando-se os fármacos desnecessários ou os de ação duvidosa.

Efeitos adversos dos principais grupos de antibióticos utilizados nos idosos

Os idosos apresentam as mesmas reações adversas que os demais pacientes. A revisão a seguir não tem como objetivo listar todos os efeitos adversos dos principais grupos de antibióticos e sim focalizar naqueles que são mais caracteristicamente encontrados na faixa etária acima de 60 anos.

Beta-lactâmicos⁽³¹⁾

Estes antibióticos estão entre os mais seguros nos idosos, mormente naqueles com função renal preservada. A penicilina G cristalina tem 1,6 mEq de potássio em cada 1.000.000 de UI. Em doses elevadas, em pacientes com insuficiência renal ela pode causar hiperpotassemia e todas as suas consequências, devendo-se levar em consideração no equilíbrio eletrolítico do paciente. Em doses altas, a ampicilina, oxacilina, carbenicilina, ceftriaxona, cefazolina, cefradina e cefalexina têm quantidades significativas de sódio, as quais podem determinar problemas em cardiopatas e hepatopatas. Estes mesmos medicamentos podem interagir com a digoxina facilitando o surgimento de intoxicação digitalica.

A penicilina G cristalina, imipeném, cefepima, carbenicilina, ampicilina,

cefazolina, cefotaxima e cefuroxima, em doses elevadas, em idosos com significativo comprometimento renal ou doenças neurológicas prévias, podem ser neurotóxicas, causando crises convulsivas, mioclonias, confusão mental e psicoses. Estes fármacos parecem atuar como antagonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA). Quando há uremia, observa-se um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica; por outro lado, a acidose dificulta a passagem dos antibióticos do líquido para o sangue, fatos que contribuem para aumentar a concentração destes fármacos no sistema nervoso central. Os idosos com doenças neurológicas de base, principalmente as sequelas de acidente vascular cerebral, também têm maior risco destes efeitos indesejáveis.

A amoxicilina + clavulanato tem sido relacionada à hepatotoxicidade principalmente na ancianidade, recomendando-se monitorar as transaminases durante o seu uso em doses elevadas e prolongadas nestes enfermos.

A ampicilina, amoxicilina e várias cefalosporinas podem diminuir a síntese de vitamina K pela microbiota intestinal e interferir no seu metabolismo. A cefoperazona pode interferir no metabolismo da trombina, podendo complicar a terapêutica anticoagulante feita por alguns pacientes.

A cefalotina parece aumentar seu potencial nefrotóxico se associada à furosemina, ao ácido etacrínico, a polimixinas ou a aminoglicosídeos. Várias cefalosporinas,

principalmente de terceira geração, podem causar intolerância ao álcool, efeito antabuse.

O imipeném em doses elevadas é mais neurotóxico principalmente em idosos, preferindo-se o meropeném quando se utilizarem doses altas; O imipeném e o meropeném podem diminuir a atuação do ácido valproico e aumentar a frequência de convulsões; risco semelhante ocorre com o uso concomitante do tramadol.

Aminoglicosídeos^(30,46)

Os aminoglicosídeos apresentam um potencial elevado de ototoxicidade e nefrotoxicidade, estando entre os de uso mais temido nos idosos. A ototoxicidade, por exemplo, ocorre em cerca de 3% dos enfermos com 14 anos e sobe para 26% aos 90 anos. Desta forma, sempre que possível devem ser evitados. No caso de serem usados, quando não há alternativas, controla-se rigorosamente a função renal durante todo o tempo de uso, como ocorre no tratamento da endocardite por enterococos, idealmente também com dosagem sérica da gentamicina, embora nesta situação seja preferível usar a associação ampicilina + ceftriaxona com iguais resultados e sem a nefrotoxicidade com o uso prolongado dos aminoglicosídeos. São medicamentos de faixa terapêutica estreita e capazes de produzir lesões e disfunção do túbulo proximal além de redução da filtração glomerular; nos idosos estas ações se juntam às alterações fisiológicas já citadas. Outros fatores que aumentam a nefrotoxicidade são hipotensão, desidratação,

nefropatias prévias, principalmente a causada pela hipertensão arterial e o diabetes, uso simultâneo de vancomicina, ácido etacrínico, furosemida, cefalotina, outras cefalosporinas, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINH), anfotericina B, clindamicina, foscarnet, contrastes radiológicos por via venosa, piperacilina + tazobactam e a polimixina B.

O tratamento com dose única diária não aumenta a nefrotoxicidade, ao contrário do uso fracionado que parece aumentá-la, embora discuta-se este fato em relação à ototoxicidade em idosos. A dose utilizada e o tempo de uso acima de 3 dias são também listados entre os fatores de risco da nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade parece ser mais comum que a ototoxicidade. A neomicina é considerada o mais nefrotóxico e a estreptomicina o menos; a sua frequência é semelhante com o uso da gentamicina, amicacina ou tobramicina. A ototoxicidade parece relacionada às elevadas concentrações que estes antibióticos atingem na endo e perilinfa do órgão de Corti e das células vestibulares. Os fatores de risco são os mesmos da lesão renal. Em geral a ototoxicidade aparece em pacientes que apresentam também lesão renal. Nos tratamentos prolongados o oitavo par deve ser monitorado com audiometria. As frequências mais altas são as inicialmente atingidas e são detectadas na audiometria. Nos idosos é necessário realizar audiometria de base, para fins comparativos, pois é comum haver déficits auditivos significativos preexistentes.

Os pacientes devem ficar atentos para a presença de vertigens, zumbido e perda auditiva; as lesões diagnosticadas no início podem ser reversíveis. Registre-se ainda mais raramente a possibilidade de bloqueio neuromuscular, principalmente em pacientes cirúrgicos em uso destes antibióticos. Os efeitos tóxicos são cumulativos entre os diversos aminoglicosídeos, constituindo erro a troca de um aminoglicosídeo pelo outro para contornar a sua toxicidade.

Glicopeptídeos⁽⁴⁷⁾

Embora seja uma tarefa mais difícil, a vancomicina deve também ser evitada nos idosos, sempre que possível, estando entre os fármacos de uso mais temido, principalmente após os 80 anos. O aumento das infecções pelos estafilococos MRSA e pelos estafilococos coagulase negativa resistentes à oxacilina faz com que o seu uso seja relativamente comum, principalmente em medicina hospitalar. É ototóxica e nefrotóxica e o risco aumenta quando é associada aos aminoglicosídeos, nas doses mais elevadas e nos tratamentos prolongados. Em menor escala, o problema é referido também com a piperacilina + tazobactam e com a furosemida e com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Quando tiver de ser utilizada nos idosos deve-se controlar a função renal e as lesões para o oitavo par. Os idosos comportam-se como pacientes com insuficiência renal fisiológica; a vancomicina praticamente não é metabolizada e tem eliminação exclusiva

renal. Desta forma, os intervalos entre as doses devem ser ajustados nos pacientes com insuficiência renal, e os seus níveis séricos, idealmente, deveriam ser mensurados pois é um antibiótico de faixa terapêutica limitada, onde as concentrações tóxicas são muito próximas da faixa terapêutica. Vale lembrar que a vancomicina tem como efeito colateral a degranulação de mastócitos e que se for infundida rapidamente por via EV causa a síndrome do homem vermelho, que imita clinicamente reações alérgicas do tipo 1 mas não tem nada a ver com a imunoglobulina E, criando-se um problema de diagnóstico diferencial entre pseudoalergia e alergia verdadeira. A infusão da vancomicina na velocidade mais recomendada (concentração $\leq 5\text{mg/mL}$ na velocidade de $< 15\text{mg/min}$ e $< 1\text{g por hora}$) praticamente elimina a reação pseudoalérgica.

A vancomicina por via oral é o tratamento de escolha para os casos graves de colite pelo *C. difficile*, comum em idosos. Registre-se que a vancomicina não é absorvida por via oral e sua administração por esta via em geral não causa reações adversas de significado, incluindo os casos com insuficiência renal. Recomenda-se que não seja usada com a colestiramina, pois esta associação diminui o efeito antimicrobiano.

A teicoplanina, outro componente deste grupo, é menos usada na prática e tem quase as mesmas indicações que a vancomicina. O seu custo é mais elevado, porém vários autores consideram-na com tolerância melhor quando comparada à vancomicina.

Macrolídeos, incluindo os azalídeos. Clindamicina⁽⁴⁶⁾

A eritromicina apresenta, também nos idosos, intolerância digestiva acentuada e, por isto, na maioria das suas indicações tem sido substituída pela azitromicina ou claritromicina, que são mais bem toleradas. Em doses elevadas, sobretudo em idosos, com insuficiência hepática ou renal, podem ser ototóxicos, produzindo hipoacusia e vertigens, efeito que costuma ser reversível com a suspensão da droga, embora haja casos com lesões irreversíveis descritos. A eritromicina, como os demais macrolídeos, apresenta muitas interações medicamentosas. Pode aumentar os níveis de muitos medicamentos, por interferência na sua metabolização como o fenobarbital, glicocorticoides, anticoagulantes orais, teofilina, carbamazepina, ciclosporina, bromocriptina, varfarina, ergotamina, digoxina, entre outros. Recomenda-se não usar a eritromicina com a terfenadina (anti-histamínico) em virtude do risco de arritmias, aumento do espaço QT e até parada cardíaca.

A claritromicina em doses mais elevadas tem causado delírios e psicoses, particularmente em enfermos com pneumonia durante a sua senescência; nestes pacientes citam-se ainda sonolência, cefaleia, ansiedade, podendo evoluir para delírio e psicose e hipoacusia. Podem aumentar o espaço QT e desencadear arritmias ventriculares, efeito mais descrito em idosos com cardiopatia isquêmica. Recomenda-se evitar os macrolídeos quando usados com outros

medicamentos que aumentem o espaço QT, particularmente alguns antiarrítmicos em pacientes cardiopatas.

A claritromicina pode diminuir o metabolismo hepático de vários medicamentos, como a digoxina, teofilina, midazolam, diazepam, bromazepam, rifabutina, varfarina, sildenafil, lovastatina, fenitoína, ciclosporina, entre muitos outros, aumentando os seus níveis e facilitando os efeitos adversos por estes fármacos, muitos dos quais de uso comum nos idosos. A claritromicina usada concomitantemente com inibidores dos canais de cálcio pode também interferir com a sua metabolização, levando à hipotensão e nefrotoxicidade. Recomenda-se não usá-la com a cisaprida visto o risco de arritmias, aumento do espaço QT e *torsades de points*.

A azitromicina é mais bem tolerada do ponto de vista digestivo do que a eritromicina e com menos intolerância que a claritromicina. A absorção digestiva da azitromicina é elevada, principalmente se usada mais de 1 hora antes das refeições, porém diminui se prescrita com fármacos contendo alumínio ou magnésio. A azitromicina é em boa parte eliminada pela mucosa intestinal e pela bile e interfere muito pouco com a metabolização de outros fármacos no fígado, ao contrário do que ocorre com os outros macrolídeos. Como os demais macrolídeos é citada entre as causas de aumento do espaço QT devendo-se evitá-la junto com outros medicamentos que causam o mesmo problema, incluindo a cloroquina.

Seu uso em cardiopatas com arritmias deve ser também evitado. Classificada como de risco médio de causar colite pelo *C. difficile*.

A clindamicina é uma lincosamida. A diarreia é a queixa mais importante com o seu uso, variando geralmente entre 2% e 20% dos pacientes, principalmente nos idosos, podendo ocorrer até semanas após o seu término. Juntamente com as cefalosporinas, as penicilinas de largo espectro e quinolonas são os antibióticos mais implicados como causa da enterite pelo *C. difficile*; considerada como de alto risco; outras formas de diarreia associada a antibióticos também são comuns com o uso da clindamicina em pacientes longevos. Diante de diarreia mais intensa, sobretudo no grupo geriátrico, o antibiótico deve ser suspenso e idealmente investigar-se a infecção pelo *C. difficile*. Manifestações de intolerância digestiva além da diarreia são também comuns. A clindamicina, que pode causar bloqueio neuromuscular, exige especial cuidado em idosos que serão submetidos a cirurgia e em uso de bloqueadores neuromusculares. A clindamicina interfere pouco com a metabolização de outros medicamentos, entretanto vários medicamentos podem baixar os seus níveis séricos acelerando a sua metabolização hepática, como é o caso da rifampicina e do itraconazol, entre outros. Lembrar que a injeção IV rápida pode causar parada cardíaca; a injeção venosa deve ser realizada entre 30 e 60 minutos, sem exceder 30mg/minuto e 1200mg por hora.

Quinolonas^(42,47)

As fluoroquinolonas são antibióticos relativamente bem tolerados visto a grande frequência com que têm sido usadas, o que não significa serem isentas de efeitos adversos, particularmente na velhice. Nos doentes geriátricos as alterações na eliminação renal e na metabolização hepática podem contribuir para o seu acúmulo e toxicidade, recomendando-se avaliar a função renal antes do seu uso. Como já foi citado, as quinolonas são causas comuns de diarreia associada a antibióticos e são classificadas como de alto risco para a infecção pelo *C. difficile*, incluindo a cepa NAP1/BI/027, resistente a este grupo de fármacos. As quinolonas, em 0,9% a 11% dos pacientes, podem causar alterações da esfera neurológica, como: tonteados, cefaleia, insônia, alterações do humor, distúrbios da atenção, alterações da memória, confusão, perda do apetite e tremores, que muitas vezes são interpretadas como fazendo parte do comportamento dos idosos; mais raramente citam-se casos de alucinações, delírio e psicoses; mais descritas em pacientes senis e previamente neuropatas. Podem causar crises convulsivas atribuídas a um efeito antagonista do GABA das quinolonas, que pode ser agravado pelo uso concomitante de AINH e da teofilina.⁽⁴²⁾

As quinolonas podem aumentar o espaço QT com risco potencial de causar arritmias ventriculares polimorfos graves. Este efeito adverso é mais comumente observado com o moxifloxacino, seguido do levofloxacino e

ciprofloxacino. Recomenda-se cuidado redobrado ao usá-las em pacientes com condições que podem ter aumento do espaço QT, como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipotireoidismo, bradiarritmias, ou em doentes usando alguns antiarrítmicos, como a quinidina, procainamida, amiodarona e o sotalol. Estas reações adversas são mais citadas em idosos e cardiopatas. Muitas outras medicações podem aumentar o espaço QT e que eventualmente são usadas por idosos, como a cloroquina, quinina, lumefantrina, efavirenz, fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, azitromicina, pentamidina, terfenadina, cisaprida, para citar apenas algumas, e nestes casos há mais chances de ocorrerem interações. As quinolonas, sobretudo em idosos, têm sido relacionadas a casos de aneurisma de aorta e dissecação de aneurisma, por mecanismo ainda não bem estabelecido.

Podem ocasionar tendinites e rotura de tendões, descritos até alguns meses após o curso terapêutico; o uso simultâneo de corticoides, a presença de doença renal crônica, idade acima de 60 anos, os pós-transplantados e a obesidade são considerados fatores de risco para o seu aparecimento. É uma reação adversa incomum e recomenda-se repouso. Em geral, as lesões de tendinite são reversíveis, mas podem complicar-se com a rotura dos tendões.

As quinolonas diminuem a metabolização de alguns fármacos como o varfarina e a teofilina, aumentando a sua ação; sua absorção diminui quando ministrada junto

com fármacos contendo alumínio, magnésio, antiácidos, ferro e zinco.

Tetraciclina e glicilciclina (tigeciclina)

A utilização das tetraciclina entre nós ficou mais restrita, em indicações bem precisas, por conta do uso abusivo durante décadas e muita pressão seletiva de resistência em muitas bactérias. De um modo geral, são bem toleradas pelos idosos, destacando-se manifestações de intolerância digestiva em cerca de 10% dos pacientes, em especial a diarreia associada ao uso dos antibióticos, incluindo a infecção pelo *C. difficile*. Comparada às tetraciclina de primeira geração, a doxiciclina é considerada com melhor tolerância e com a farmacocinética mais favorável, facilitada por uma ou duas tomadas diárias. Na insuficiência renal não são recomendadas por conta da sua ação catabolizante no metabolismo dos aminoácidos, que leva a aumento das escórias nitrogenadas, acidose e hiperfosfatemia. Caso seja indispensável, em geral utiliza-se a doxiciclina, que é eliminada em grande parte por regurgitação colônica. Muito importante nos idosos polimedicados são as interações medicamentosas com as tetraciclina. Sua absorção é inibida com antiácidos, leite, medicamentos com alumínio, magnésio, ferro, kaolin-pectina, salicilato de bismuto, bicarbonato de sódio, pois decrescem sua absorção ou as inativam. A carbamazepina, a fenitoína e os barbitúricos aceleram o seu metabolismo e

diminuem seus níveis séricos. Aumentam a toxicidade da digoxina. Interferem com o metabolismo da vitamina K, aumentam a ação de vários anticoagulantes, elevando o risco de sangramentos. Podem aumentar os efeitos hipoglicemiantes das sulfonilureias. O uso de diuréticos aumenta as alterações renais das tetraciclinas. A hepatite não é comum, como já acontece em outras faixas etárias. As tetraciclinas comumente causam reações alérgicas cruzadas entre si, incluindo a tigeiciclina. Registre-se ainda a possibilidade de antagonismo quando associadas às penicilinas e aos aminoglicosídeos.

A tigeiciclina é um derivado da minociclina. Apesar de se apresentar sob a forma injetável, os efeitos adversos mais descritos são da esfera gastrointestinal, incluindo náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal. Em pacientes com insuficiência hepática (IH) deve ser evitada não só pelo aumento das transaminases que pode produzir, como também pela descrição, embora incomum, de hepatite icterica, além de ter a sua dose ajustada em função da metabolização hepática. Embora sangramentos sejam raros, pode alterar o coagulograma, com aumento da protrombina, da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e trombocitopenia. Raramente são descritos casos de pancreatite e deve-se considerar a hipótese em casos de intolerância digestiva mais pronunciada. Muitos autores fazem restrições também em idosos, para o seu uso em algumas infecções adquiridas em hospital, principalmente a pneumonia, e em função de maior

letalidade nos trabalhos comparativos, e por isto recomenda-se usá-la somente em situações em que não há melhores opções e, de preferência, não isoladamente. Possível reação alérgica cruzada com outras tetraciclinas. Apresenta os mesmos problemas já referidos com as tetraciclinas.

Sulfamídicos. Trimetoprim + sulfametoxazol (SMZ + TMP)⁽⁵⁴⁾

O uso das sulfonamidas isoladamente nos dias atuais está restrito a poucas indicações; em geral dá-se preferência à associação SMZ + TMP. Os efeitos adversos são comuns e muito variados, ocorrendo em frequência semelhante tanto na ancianidade como em pacientes mais jovens, em geral entre 6% e 8% nos pacientes previamente hígidos e no outro extremo 25% a 50% em pacientes com AIDS.

Os efeitos adversos mais comuns são os de intolerância digestiva e os de natureza alérgica. Náusea, vômitos, dor abdominal são os mais referidos, em geral discretos e não indicam a suspensão do medicamento. Quando intensos é importante lembrar que também nos idosos podem ocorrer casos de hepatite medicamentosa (com padrão colestático, hepatocelular, misto ou granulomatoso) e pancreatite aguda, complicações que devem ser afastadas.

Os efeitos alérgicos são cruzados dentro da família dos sulfamídicos antimicrobianos e em sua maioria de leve gravidade. Reações alérgicas graves e até fatais podem

ocorrer também no grupo geriátrico, como síndrome de Stevens Johnson, epidermólise bolhosa, *DRESS síndrome*, entre outras, e nestes casos a dessensibilização é contraindicada mesmo quando a substituição é difícil. As sulfonamidas não antimicrobianas, como os diuréticos tiazídicos, a furosemida e as sulfonilureias (hipoglicemiantes orais), raramente causam alergia cruzada com as antimicrobianas, e em geral não são impeditivas do uso a não ser em casos de alergia grave.

A anemia megaloblástica, por deficiência de ácido fólico, é relativamente comum principalmente em idosos desnutridos com evidências de deficiência de folatos, no alcoolismo pesado, nas doses elevadas e tratamentos prolongados. Nestes casos recomenda-se a reposição com o ácido folínico que parece interferir menos que o ácido fólico com a ação do medicamento nos microrganismos; esta reposição nos indivíduos bem nutridos não é rotineira, pois alguns trabalhos mostram interferência na ação antimicrobiana, embora menor, com o ácido folínico. Neutropenia e mais raramente aplasia medular são referidas como mais comuns em idosos. Estes efeitos hematológicos devem ser controlados nos tratamentos mais longos com exame clínico e hemogramas periódicos.

O SMZ + TMP diminui a secreção de potássio no túbulo distal, podendo causar hipercalcemia. Este efeito é mais descrito na senilidade, principalmente nos nefropatas prévios e nos que estão em tratamento

com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e as espironolactona, medicamentos de uso comum nos longevos, havendo casos de morte súbita descritos. Também diminui a secreção tubular de creatinina e esta pode elevar-se no sangue, embora o fármaco não altere a filtração glomerular. Outros efeitos adversos dos sulfamídicos podem ocorrer da mesma forma que em outras faixas etárias.

Especial atenção deve ser dedicada aos idosos polimedicados, por conta das inúmeras interações dos sulfamídicos com medicamentos comumente usados na senectude. O primeiro conjunto são medicamentos que quando usados simultaneamente aumentam os níveis do SMZ+TMP e as suas reações indesejáveis: carbamazepina, fenobarbital, secobarbital, fenitoína, rifampicina e rifapentina são exemplos de fármacos deste primeiro conjunto. O segundo grupo são medicamentos que podem aumentar a sua toxicidade, como os iECA e os BRA (hiperpotassemia), o metotrexato (anemia), as sulfonilureias (hipoglicemia), o varfarina (sangramentos). O terceiro grupo é o que tem seu nível aumentado pelo uso concomitante do SMZ+TMP, como a dapsona, amiodarona, losartana, fenitoína, rifampicina, entre outras.

Oxazolidinonas (linezolida) e Lipopeptídeos (daptomicina)^(1,18,47)

A linezolida é relativamente bem tolerada. As reações indesejáveis mais referidas

são cefaleia, náusea, vômitos e diarreia. É associada à mielossupressão em menos de 1% dos pacientes. Tem relação com a dose usada, com o tempo de administração (em geral > 14 dias), mais comum nos idosos e na insuficiência renal. Pode manifestar-se com anemia, pancitopenia e mais comumente com trombocitopenia < 100 mil. Costuma regredir em uma a três semanas após a interrupção da droga. Recomenda-se hemograma completo pelo menos semanal durante o seu uso.

Também está relacionada ao aparecimento de neuropatia periférica e neurite óptica e à dose e tempo-dependentes. A neurite óptica se manifesta com diminuição da acuidade visual, escotomas e diminuição da percepção das cores. Recomenda-se controle clínico e neurológico durante a sua utilização, bem como exame oftalmológico. Constatado o problema, a administração do medicamento deve ser retirada, podendo haver regressão ou melhora em algumas semanas, embora haja casos irreversíveis.

Raramente são descritos casos de acidose láctica, que em geral ocorre em tratamentos prolongados, apesar de ter sido referida em até uma semana. O risco é maior nos idosos, na insuficiência renal, embora alguns autores considerem haver uma predisposição genética e, por vezes, interações com fármacos que possam provocar acidose láctica. Manifesta-se por náusea, vômitos, fraqueza generalizada, bicarbonato baixo e lactato elevado. Com a retirada do medicamento o quadro costuma

regredir em dois a quatro dias, entretanto há casos fatais referidos, devendo estas manifestações ser controladas.

A linezolida é um inibidor seletivo da monoamina oxidase (MAO) e pode causar a síndrome da serotonina particularmente quando utilizada com medicamentos que, por algum mecanismo, possam produzir a mesma síndrome. São dezenas de medicamentos e alimentos que devem ser verificados e acompanhados durante o uso, principalmente prolongado, da linezolida. Clinicamente apresenta-se com tremores, agitação, ansiedade, mioclonias, rigidez muscular, sudorese, alterações da pressão arterial, pele avermelhada, pupilas dilatadas, hiper-reflexia, entre outros. Constitui boa rotina não usar fármacos serotoninérgicos juntamente com a linezolida. A suspensão dos fármacos costuma fazer regredir estas manifestações em poucos dias. Alguns, como a rifampicina e a levotiroxina, podem acelerar a metabolização da linezolida diminuindo os seus níveis, enquanto outros, como os inibidores da bomba de prótons e a claritromicina, fazem o contrário.

A daptomicina tem como efeitos adversos mais comuns a cefaleia, náusea, vômitos e constipação. Miopatia e rhabdomiólise podem ser induzidas por ela em 2% a 14% dos pacientes, sem diferenças significativas da faixa etária. Os fatores de risco mais citados são a presença de insuficiência renal, obesidade, doses elevadas, tempo prolongado do tratamento e a administração

concomitante de outras substâncias que possam ser miotóxicas, como é o caso das estatinas. O quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos, somente com elevação da CPK, até casos de rabdomiólise maciça com insuficiência renal e intensa mioglobínúria. As queixas mais citadas são dores musculares e fraqueza. Em geral há reversão do quadro com a suspensão do antibiótico. Sugere-se o controle clínico e o acompanhamento com dosagens seriadas da creatinofosfoquinase (CPK) antes e durante o tratamento; as elevações discretas são comuns e só normalizam uma a duas semanas após a suspensão do medicamento. Para os pacientes com sintomas a suspensão está indicada quando a CPK aumenta cinco vezes o valor normal, > 1000u/L; para os casos assintomáticos a suspensão estaria indicada quando a CPK atinge 10 vezes o valor normal, > 2000u/L. Recomenda-se ainda suspender transitariamente as estatinas, quando for o caso de se prescrever a daptomicina, com o aval do clínico do paciente. Não há acometimento da musculatura cardíaca.

Casos de pneumonia eosinofílica relacionados ao uso da daptomicina têm sido descritos principalmente em idosos do sexo masculino, com insuficiência renal e, em geral, duas a três semanas de uso. A hipótese mais aceita é a ligação do medicamento no surfactante pulmonar, gerando um mecanismo inflamatório misto químico e alérgico. O paciente pode apresentar febre, tosse, dispneia, estertores finos, podendo

evoluir com hipóxia, alterações radiológicas compatíveis com pneumonia eosinofílica e comumente presença de eosinofilia no escarro ou na biópsia pulmonar. O tratamento consiste em suspender a administração da daptomicina e fazer uso de corticoides e suporte ventilatório, se necessário.

Isoniazida. Rifampicina.

Pirazinamida. Etambutol^(17,47,55)

A maioria dos tratamentos indicados para a tuberculose com os esquemas básicos é levada a termo sem problemas relevantes. Para os idosos devem-se seguir os mesmos cuidados recomendados para outras faixas de idade.

Isoniazida

As reações adversas da isoniazida no idoso são as mesmas dos pacientes mais jovens, predominando as chamadas reações menores, sobretudo náusea, vômitos e dor abdominal que por sinal ocorrem também com os demais integrantes do esquema básico. Artralgias e reações alérgicas leves ocorrem também com todas as quatro drogas, com mais destaque para a rifampicina e a isoniazida.

Reações da esfera neuropsiquiátrica mais leves, como cefaleia, euforia, insônia, depressão, ansiedade, não são incomuns, porém mais raramente podem surgir manifestações mais graves como convulsões, psicose e encefalopatia. A polineuropatia é uma reação indesejável tradicional com a

isoniazida. Há vários fatores que aumentam o seu risco, como a desnutrição com perda de mais de 15% do peso corporal normal, o alcoolismo pesado com ingestão de mais de 80g de álcool por dia, hepatopatias, AIDS em fase avançada e a idade mais avançada. Esta RAD ocorre devido o mecanismo de ação do fármaco competindo com a vitamina B6, que é minimizada quando se adiciona este elemento à medicação nestes grupos de maior risco. Mais raramente pode causar neurite óptica, embora este problema seja mais esperado com o etambutol.

A hepatotoxicidade da isoniazida (INH) ocorre em > 20% dos enfermos e se manifesta de forma assintomática e apenas quando a elevação das aminotransferases chega a níveis < 100 ui/L. A maioria destes casos evolui muito bem, sem necessidade de interrupção do medicamento, mas com acompanhamento cuidadoso clínico e laboratorial. Nos pacientes sem hepatopatia prévia, os esquemas oficiais sugerem suspensão da medicação se as aminotransferases estiverem acima de cinco vezes o normal ou três vezes o normal se houver clínica compatível; a partir daí há uma série de desdobramentos propostos no Manual de Tuberculose do Ministério da Saúde,⁽⁵⁵⁾ bem como para os hepatopatas prévios com ou sem cirrose.

A hepatite pela INH é um quadro mais sério, que se apresenta entre 0,5% e 1% dos pacientes, com manifestações clínicas e laboratoriais de uma hepatite com padrão predominante hepatocelular, que em alguns

pacientes pode até ser fatal. Existem vários fatores de risco que elevam a sua ocorrência, como aumento progressivo com a idade, alcoolismo pesado (diário, ingestão maior que 80g, em que a hepatite atinge 2,6% dos pacientes), a desnutrição importante (perda de 15% ou mais do peso normal), preexistência de hepatopatias, durante a gravidez e no puerpério imediato, história patológica de polineuropatia por outras causas, AIDS em fase de imunossupressão intensa, usuários de drogas ilícitas endovenosas, uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos (rifampicina, pirazinamida, paracetamol) ou que aumentam a indução de metabolização pelo sistema citocromo P-450. A hepatite pela INH entre os 35 e 64 anos aumenta a sua frequência para 1,8%, número que se eleva para 3% da faixa etária entre os 65 e 90 anos; ambos os percentuais maiores que os encontrados nos jovens e crianças. Clinicamente, em geral aparece nos dois ou três primeiros meses após o início do tratamento; manifestações digestivas, fadiga, dor abdominal, icterícia, perda do apetite; as provas de função hepática estão alteradas e as aminotransferases ultrapassam geralmente cinco vezes o valor normal; devem ser afastadas principalmente a hepatite por vírus, a hepatite autoimune e hepatite por outros medicamentos.

Rifampicina

A maioria das reações indesejáveis à rifampicina são classificadas como menores: intolerância digestiva e reações

alérgicas leves, Deve-se avisar sobre a coloração avermelhada/alaranjada da urina e outros líquidos orgânicos, característica sistemática com o seu uso. A rifampicina é metabolizada no fígado e, hepatotóxica, deve ser evitada em pacientes idosos com hepatopatias. As reações alérgicas ocorrem em 0,01% a 0,26% e, embora benignas em sua maioria, podem dar problemas sérios como choque anafilático, nefrite intersticial, trombocitopenia, anemia hemolítica, vasculites, agranulocitose, entre outras. Pode causar um quadro semelhante às viroses respiratórias (*flu like*) em geral passageiro de evolução benigna mas que vez por outra pode ser mais intenso.

A rifampicina, em 10% a 30% dos pacientes, aumenta as aminotransferases, em geral < de 100 ui/L e de evolução benigna. Em cerca de 1% dos enfermos pode determinar uma hepatite tóxica, em geral nas 12 primeiras semanas do início do tratamento, com clínica digestiva, hepatomegalia e icterícia. A hepatite em geral tem um padrão colestático com aumento das aminotransferases e da fosfatase alcalina. Os fatores de risco mais citados para o aparecimento da hepatite da rifampicina são a existência de hepatopatia prévia, alcoolismo pesado, uso de doses elevadas e a associação com outros fármacos hepatotóxicos, com destaque para a INH, a pirazinamida e o paracetamol.

A rifampicina é um potente indutor de enzimas do sistema P-450 hepático e, em função disto, causa inúmeras interações medicamentosas bem documentadas. Este

fato deve ser levado em consideração principalmente em idosos, que comumente são polimedicados. Dentre os medicamentos que têm a sua metabolização acelerada e por consequência prejuízo da sua atuação citam-se anticoagulantes (varfarina, rivaroxabana...), antimicrobianos (azóis, atovaquona, cloranfenicol, claritromicina, doxiciclina, linezolida, moxifloxacino, praziquantel...), cardiovasculares (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina, losartana,...), em endocrinologia (biguanidas, glicocorticoides, levotirosina, sulfonilureias, anticoncepcionais orais...), neuropsiquiátricos (benzodiazepínicos, citolopram, haloperidol, resperidona, fenitoína,...), opiáceos (fentanil, propofol, metadona...), além de vários antirretrovirais e outros.

Pirazinamida

A pirazinamida tem como reações indesejáveis mais comuns a náusea, os vômitos, as mialgias e artralgias. Embora seja muito hepatotóxica em quantidades mais elevadas, nas doses que se usam na tuberculose, atualmente, costuma ser bem tolerada. Mesmo nas doses menores ela pode ser hepatotóxica e tem como fatores de risco mais importantes a associação com a rifampicina, com a INH e outros fármacos hepatotóxicos, hepatopatias prévias, e a idade acima de 60 anos. Pode causar hiperuricemia assintomática ou precipitar crises de gota nos indivíduos geneticamente predispostos à doença; deve-se evitar

o seu uso juntamente com medicamentos que diminuam a eliminação de ácido úrico, como os diuréticos de alça e os tiazídicos. Também pode causar reações alérgicas em sua maioria benignas, e mais raramente casos graves. Já foram descritos casos de rabdomiólise e mioglobínúria evoluindo para insuficiência renal, porém considerada raridade.

Etambutol

Habitualmente é um medicamento bem tolerado. A intolerância digestiva e as reações alérgicas não são comuns. Pode elevar o ácido úrico e precipitar gota principalmente se usado com a pirazinamida. Raramente referem-se casos de cefaleia, confusão mental e desorientação. O principal efeito adverso é a neuropatia periférica e a neurite óptica retrobulbar. As queixas mais comuns da neurite óptica são a diminuição do campo visual, sobretudo lateral, diminuição da acuidade visual, escotomas e cegueira para as cores vermelho e verde em geral bilateral, mas pode ser maior de um lado.

Os pacientes em uso de etambutol devem ser instruídos sobre estas manifestações que, se ocorrerem, eles devem parar o medicamento e procurar o seu médico. Recomenda-se, antes de iniciar o tratamento da tuberculose, fazer um exame ocular rotineiro para ter um padrão seguro de comparação, visto que esta reação adversa pode ocorrer em 1% a 5% dos pacientes. A neurite óptica pode ser reversível em algumas semanas

ou meses se diagnosticada no início. As crianças principalmente abaixo de 5 anos podem não saber distinguir com segurança estas manifestações oculares e por isto os esquemas de tratamento habitualmente não incluem o etambutol nos menores de 10 anos de idade. Se não diagnosticada, pode evoluir para quadro irreversível. Nos idosos o etambutol também requer cuidados redobrados pois são comuns alterações oculares, como a catarata, que alteram a acuidade visual; neste grupo é fundamental o exame ocular antes da prescrição do etambutol, além da clara explicação das manifestações da neurite óptica; o teste das cores pode também ajudar bastante na diferenciação.

No tratamento na meningite tuberculosa em pacientes com 10 ou mais anos os esquemas incluem o etambutol; nos doentes com alterações do sensório fica muito difícil o reconhecimento precoce das manifestações da neurite óptica do etambutol, havendo inclusive propostas de esquemas alternativos sem usar o etambutol para esta eventualidade, embora os esquemas oficiais incluam o etambutol no tratamento das meningites em maiores de 10 anos.

Outros antibióticos

Cloranfenicol

Antibiótico com indicações restritas na atualidade por conta das RAD e pela disponibilidade de alternativas com menor risco para tratar da maioria das infecções em que

se usava este antibiótico. A mielotoxicidade do cloranfenicol ocorre em qualquer idade, manifesta-se clinicamente com leucopenia e plaquetopenia, relaciona-se com o tempo de uso, geralmente acima de 10 dias, e com doses elevadas, em geral acima de 50mg/kg/dia. A aplasia medular é o efeito indesejável mais temido, numa proporção de 1:25000 a 1:40000 tratamentos, e não tem relação com a dose, já foi descrita até com colírio. Acredita-se ser uma reação idiossincrática e com base genética. Os demais efeitos adversos são menos comuns e ocorrem igualmente nos idosos. Recomenda-se especial atenção com as interações medicamentosas, principalmente no grupo geriátrico, em geral polimedicado. Alguns medicamentos como o fenobarbital defenil-hidantoína e rifampicina aceleram a metabolização do cloranfenicol, resultando em níveis menores do antibiótico. O cloranfenicol pode reduzir a metabolização de vários fármacos, como a varfarina, tolbutamida, clorpropamida, propiciando aumento da atuação destes remédios e surgimento de efeitos indesejáveis. Deve-se evitar o seu uso com outros medicamentos que causam neutropenia, como a dipirona, fato que dificulta bastante o controle hematológico. Pode ter efeito antagônico quando administrado com aminoglicosídeos ou beta-lactâmicos.

Polimixina B e polimixina E (colistina)

Em geral usado em casos de resistência a outros antibióticos no contexto das infecções relacionadas aos cuidados de

saúde; os efeitos adversos são semelhantes nos dois antibióticos. Essencialmente nefro e neurotóxicos. A nefrotoxicidade se manifesta por hematúria, proteinúria, oligúria, insuficiência renal por necrose tubular aguda. Os principais fatores associados são história de nefropatias, idade avançada, obesidade e associação com outros medicamentos nefrotóxicos. As lesões são reversíveis na fase inicial com a diminuição e/ou suspensão do fármaco. Com as doses atualmente preconizadas, mais baixas, a toxicidade diminuiu em relação ao passado. A neurotoxicidade é referida em 0% a 7% e se apresenta com tonteiras, fraqueza, prostração, vertigem, alterações visuais, confusão, ataxia, diplopia, disfagia e disfonia. Por via inalatória pode causar broncoespasmo.

A anfotericina B, fosfomicina, metronidazol, nitrofurantoína nos idosos não apresentam diferenças significativas na senescência em relação ao seu uso nos pacientes mais jovens, a não ser as recomendações gerais comentadas na farmacocinética, que são válidas para qualquer fármaco. Quanto às interações, que hoje se contam aos milhares, devem ser preocupação constante, e por ser impossível memorizar todas elas é necessário se dispor de fontes para consulta.

Tratamento antirretroviral nas pessoas com 60 ou mais anos

A população idosa com HIV tem crescido nos últimos anos. Dados brasileiros

apontam a redução de casos novos de HIV em todas as faixas etárias, exceto em homens de 20 a 24 anos, e em maiores de 60 anos em ambos os sexos. Em 2006, a taxa de detecção de casos novos nesta última faixa era de 10,8 e 5,6 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente. Em 2020, houve redução para 9,4 e 4,5 por 100 mil habitantes.⁽⁷⁾ Cada vez mais as pessoas completam 60 ou mais anos em boas condições de saúde e com vida sexual ativa. Mudanças sociais também vêm ocorrendo, aceitando este comportamento com naturalidade, infelizmente muitas vezes sem a conscientização adequada das medidas preventivas que devem ser adotadas.⁽²⁶⁾

O contínuo progresso da terapêutica antirretroviral (TARV) transformou a infecção pelo HIV em uma doença crônica e de tratamento ambulatorial. Nos Estados Unidos, a expectativa de vida dos pacientes em uso de TARV tem uma defasagem de somente 5 anos em relação à população geral,⁽⁴⁹⁾ portanto é de se esperar que o número de pessoas com infecção pelo HIV acima dos 60 anos irá crescer, a menos que se alcance a tão sonhada cura da doença.⁽¹⁵⁾

No Brasil, atualmente a recomendação de início de terapia antirretroviral é para todas as pessoas que vivem com HIV (PVHIV). O esquema inicial deve ser composto de lamivudina e tenofovir, e um inibidor de integrase (INI), dolutegravir. O manual brasileiro de setembro de 2018⁽¹⁰⁾ não recomenda alteração desse esquema

para as pessoas de 60 ou mais anos, porém solicita atenção e acompanhamento dos idosos devido à possível nefrotoxicidade e à desmineralização óssea decorrente do uso do tenofovir. O tratamento de HIV nesse grupo apresenta o mesmo sucesso em controle da carga viral que nos pacientes mais jovens, porém a recuperação do CD4 é habitualmente mais modesta.⁽⁵⁰⁾

Apesar dessa indicação padrão de uso de medicamentos, é importante uma avaliação individualizada do esquema,⁽¹³⁾ em particular na população idosa. Nesse grupo de pacientes encontramos desafios como presença de comorbidades, disfunção renal, polifarmácia, risco de aumento de efeitos adversos, interações medicamentosas, *delirium*, quedas, fraturas e baixa adesão.

Estudos demonstram maior frequência de alterações na TARV básica em idosos em razão da RAD. Os inibidores de protease, em especial, são o grupo de medicamentos mais envolvidos. Essa classe de fármacos é metabolizada pelo citocromo P-450, sistema que pode estar menos ativo nessa faixa etária. O uso de inibidores de integrase, por ser uma classe mais nova de medicamentos, foi menos estudado nos idosos, porém sugere-se que sejam mais bem tolerados em comparação aos inibidores de protease e aos inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

A polifarmácia, comum na senectude, aumenta o risco de interações medicamentosas com a TARV; são referidas dezenas delas. Os fármacos com maior potencial de

interações incluem os de uso em doenças cardiovasculares, os de atuação em SNC

(ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes), entre outros (Quadro 1).

Quadro 1

Interações medicamentosas da TARV de maior relevância clínica em idosos

| Cardiovasculares | | | | | | | | | |
|------------------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ATV/r | DRV/r | EFV | DTG | RAL | ABC | 3TC | TDF | AZT |
| Atorvastatina | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Fluvastatina | | ↑ | ↑ | | | | | | |
| Pravastatina | | ↑ | | | | | | | |
| Rosuvastatina | ↑ | ↑ | | | | | | | |
| Sinvastatina | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Anlodipina | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Diltiazem | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Verapamil | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | E | |
| Varfarina | ↑ou↓ | ↑ | ↑ou↓ | | | | | | |

| Fármacos que atuam em SNC | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ATV/r | DRV/r | EFV | DTG | RAL | ABC | 3TC | TDF | AZT |
| Diazepam | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Midazolam (oral) | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Carbamazepina | ↑D | ↑D | ↓ | D | D | ↑ | | | ↑ |
| Lamotrigina | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | |
| Fenitoína | ↓D | ↓D | ↓D | D | D | D | | | ↓ |

| Antidepressivos | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ATV/r | DRV/r | EFV | DTG | RAL | ABC | 3TC | TDF | AZT |
| Citalopram | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Escitalopram | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Fluoxetina | ↑ | ↑ | | | | | | | |
| Paroxetina | ↑ou↓ | ↓ | | | | | | | |

Quadro 1 (continuação)

| Antidepressivos | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | ATV/r | DRV/r | EFV | DTG | RAL | ABC | 3TC | TDF | AZT |
| Sertralina | ↓ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Duloxetina | ↑ou↓ | ↑ou↓ | | | | | | | |
| Venlafaxina | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Amitriptilina | ↑ | ↑ | | | | | | | |
| Nortriptilina | ↑ | ↑ | | | | | | | |
| Bupropiona | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | |

| Outros | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | ATV/r | DRV/r | EFV | DTG | RAL | ABC | 3TC | TDF | AZT |
| IBP | D | | | | E | | | | |
| Bloqueadores H2 | D | | | | E | | | | |
| Sildenafil | ↑ | ↑ | ↓ | | | | | | |
| Ext, de óleo de Erva São João | D | D | D | D | D | | | | |

Siglas: ATV/r – Atazanavir associado a ritonavir; DRV/r – darunavir associado a ritonavir; EFV – Efavirenz; DTG – Dolutegravir; RAL – Raltegravir; ABC – Abacavir; 3TC – Lamivudina; TDF – Tenofovir; AZT – Zidovudina; ■ Esses medicamentos não devem ser coadministrados; □ Potencial interação; ◻ Sem interação; ↑ a associação do retroviral aumenta o nível sérico do fármaco; ↓ a associação do retroviral diminui o nível sérico do fármaco; E – a associação do medicamento eleva o nível sérico do antirretroviral; D – a associação do medicamento diminui o nível sérico do antirretroviral

A presença de doenças crônicas em pacientes idosos associadas à infecção pelo HIV traz dificuldades para a escolha da TARV, pois o uso de alguns desses fármacos aumenta o risco de alterações metabólicas e/ou funcionais do organismo, ou de deterioração de uma condição clínica preexistente já inadequada. A prescrição da TARV em idosos deve levar em

consideração essas dificuldades para que seja minimizado o risco de piora da qualidade de vida e das comorbidades.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos de 2017,⁽¹⁰⁾ a idade acima de 50 anos, a hipertensão arterial não controlada e a doença renal prévia aumentam o risco de ocorrência

de nefrotoxicidade com o uso do fumarato de tenofovir, um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo, recomendado como um dos medicamentos a serem utilizados no esquema inicial para tratamento, não devendo ser prescrito, portanto, para pacientes com nefropatia prévia (taxa de filtração glomerular < 60mL/min) ou insuficiência renal.^(34,37) Além disso, esse medicamento deve ser evitado em pacientes com osteopenia em razão da diminuição da massa óssea observada com o seu uso.^(32,44) Outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, como a zidovudina, estão associados ao risco de ocorrência de diabetes e resistência à insulina, sendo cada vez menos utilizados atualmente.

Em pacientes que fazem uso de suplementos à base de cálcio, ferro, magnésio ou alumínio, utilizados comumente pela população mais velha, estes devem ser tomados com intervalo de duas horas após ou seis horas antes do dolutegravir, um inibidor da integrase e medicamento de primeira escolha para composição do esquema triplice de tratamento, atualmente.⁽⁴¹⁾

Nas primeiras semanas de uso do efavirenz, um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, pode ocorrer alteração do padrão de sono (como insônia ou sonolência), vertigem e até ocorrência de quadro depressivo, situações que, no paciente idoso, podem aumentar o risco de queda e complicações decorrentes, como

fraturas, além de piora da qualidade de vida e de autonomia desses indivíduos.

Inibidores de protease, classe atualmente utilizada como segunda linha de tratamento, estão associados à ocorrência de dislipidemia em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, como obesos e diabéticos, independente da faixa etária. O atazanavir aumenta a possibilidade de coledolitíase, condição relativamente já comum no idoso, bem como de nefrolitíase e doença renal intrínseca.

A utilização de antirretrovirais da classe dos inibidores da protease com ritonavir (IP/r) em pacientes que fazem uso de estatinas, muito utilizadas por idosos, pode aumentar o risco de mialgia, miopatia e rabdomiólise. A sinvastatina é formalmente contraindicada a pacientes em uso de IP/r. Outras estatinas, como atorvastatina e rosuvastatina, têm os seus níveis séricos significativamente elevados quando em associação com IP/r. Assim, quando a coadministração é necessária, recomenda-se iniciar a estatina com a menor dose diária e manter cuidadosa monitoração laboratorial, com dosagem periódica de creatinofosfoquinase (CPK). Atualmente, os inibidores da protease disponíveis no Brasil são o lopinavir em solução, o atazanavir e o darunavir, todos combinados com o ritonavir.

Alguns antirretrovirais (ARV) da classe dos inibidores da transcriptase reversa, historicamente, têm feito parte da espinha dorsal dos esquemas triplos, contudo a

toxicidade associada limita a sua utilização em idosos. Recentemente, dada a alta potência e elevada barreira genética de classes, como a dos Inibidores da integrase (INI) e IP/r, esquemas contendo apenas duas classes, como INI + IP/r, ou somente uma classe (INI ou IP/r) associada à lamivudina, a chamada terapia dupla, têm mostrado eficácia e segurança similar ou superior aos esquemas triplos tradicionais, com menor taxa de eventos adversos.

Os esquemas recomendados para pacientes elegíveis à terapêutica dupla são dolutegravir + lamivudina (1ª opção) e darunavir/r + lamivudina (2ª opção).

Para simplificação do esquema antirretroviral sem necessidade de autorização por câmara técnica, há alguns critérios a serem seguidos:⁽¹¹⁾

- Adesão regular à TARV;

- Carga viral (CV) indetectável nos dois últimos exames, sendo a última CV realizada há menos de seis meses;
- Exclusão de coinfeção com hepatite B ou tuberculose;
- Pacientes com estabilidade clínica (sem infecções oportunistas) e com *clearance* de creatinina que não implique redução de dose da lamivudina (ClCr > 49mL/min);
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Não estar gestante;
- Ausência de falha virológica prévia a qualquer esquema antirretroviral.

A terapia dupla tem importante aplicação no tratamento de pacientes idosos, frequentemente polifarmácia, com impacto direto na redução da toxicidade e interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. Abbot IJ & Cairns KL. Daptomycin: An overview. In UPTODATE (2021). Acesso em 08/12/2021.
2. Azar A & Ballas ZK. Immune function in older adults. In UPTODATE (2021). Acesso em 29/11/2021.
3. Baghban A & Juthani-Mehta M. Antimicrobial use at end of life. *Infct Dis Clin N Am* (2017), 31: 639-647.
4. Bandaranayake T & Shaw AC. Host resistance and immune aging. *Clin Geriatr Med* (2017), 32: 415-432.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Brasília, DF, Número especial. 2020. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2020>>. Acesso em 28/12/2021.
6. Benson JM. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in older adults. *Inf Dis Clin N Am* (2017), 31: 609-617.
7. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS, Ano V, n. 1, 1ª a 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2016 Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017.
8. Bradley SF. Principles of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Geriatr Med* (2016), 32, 443-457.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2018.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2017.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. NOTA INFORMATIVA Nº 28/2021-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-282021-cgahvdccisvsm-0>. Acesso em 28/12/21.
12. Bressler R & Bahl J. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc*, (2003), 78: 1564-1577.
13. Cardoso SV. Envelhecimento e HIV/AIDS: devemos individualizar a terapia inicial? *BJID, Educação Médica Continuada*, 2016;2:41-48. Vol. 2 Num.2.
14. Chakhtoura NGEL, Bonomo RA & Jump Robin LP. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. *Inf Dis Clin N Am*, (2017), 31: 593-608.
15. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
16. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. In: *Crit Reviews Oncol hematol*, (2003), 48, 133-143.
17. Drew, RA, Isoniazid: An overview. In *UPTODATE* (2021). Acesso em 10/12/2021.
18. Drew RA & Peel T; Linezolid and tedzolid (oxazolidinones): An overview. In *UPTODATE* (2021), Acesso em 08/12/2021.
19. Esquenazi DA. Imunossenescência: as alterações do sistema imunológico provocadas pelo envelhecimento (2008), Jun: 38-45.
20. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Fiberg LE, Guerri R, Gavazazi G, Mussini C & Tinelli M. Considerations of the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. In *Journal of Global Antimicrobial resistance* (2020) 22: 325-333.
21. Faulkner CM, Cox HI & Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. In *Clin Inf Dis* (2005), 40, 927-1004.
22. Franceschi C & Campisi J. Chronic Inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. In *Journal Gerontology* (2014), S1 (S4-S9).
23. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM & Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Inves Clin*, 68, 84-91, 2016.
24. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009;23(15):1971-1975. doi:10.1097/ QAD.0b013e32832c96e9. 95.
25. Gavazzi G & Krause K-H. Ageing and Infection. *The Lancet*: (2002), Nov 2:659-666.
26. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. *PLoS One*. 2015;10:e0118531.
27. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
28. Heppner HJ, Cornel S, Peter W, Philipp B & Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin* (2013), 29, 757-774.
29. Herring AR & Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Cli Geriatr Med* (2007), 21, 481-497.
30. Leggett JE, capítulo 25. Aminoglicosídeos, Página 305, In "Mandell, Douglas, and Bennet. Principles and Practice of Infectious Diseases" editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth edition, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).

31. Lepak AJ & Andes DR. Cephalosporins, página 268. In “Mandell, Douglas, and Bennet. Principles and Practice of Infectious Diseases” editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth edition, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).
32. McComsey GA, Kitch D, Daar ES et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir/ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACT. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791–1801. doi:10.1093/infdis/jir188.
33. Morais P, Bortoli S, Salina MA & Borato CK. Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular em idosos, Extensão em Foco (2020), 21, 165-175.
34. Noreddin AM & Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for Antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging* (2007), 24 (4) 275-292.
35. Onufrak NJ, Forrest A & Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Therapeutics*, (2016), 38 (9): 1930-1940.
36. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly” Expert Opinio in Drug Metabolism & Toxicology, doi 10.1080/17425255.2018.1528226. (2018).
37. Pickering G. Frail elderly nutritional status and drugs. *Arch Gerontol Geriatr* (2004), 38: 174-180.
38. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In *Uptodate*, (2021). Acesso em 01/10/2021.
39. Sadean MR & Glass PSA. Pharmacocynetics in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, (2003), 17 (2): 191-205.
40. Simonson W & Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly. *Drugs Aging*, (2005), 22 (7): 559-569.
41. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):490-496. doi:10.1002/jcph.439.
42. Stahlmann Ralf & Lode H. Fluoroquinolones in the Elderly. Safety considerations. *Drugs Aging*, 2003, 20 (4), 289-302.
43. Stalam M & Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Inf Dis Cli N Am* (2004), 18: 533-549.
44. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963–972. doi:10.1086/656417. 101.
45. Tavares W. Antibióticos em situações especiais, capítulo 9, página 153, capítulo 7 - Interações Medicamentosas, pag 115. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares, W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
46. Tavares W. Aminoglicosídeos, capítulo 15, página 325; Tetraciclina e gliciliclinas, capítulo 21, página 423; Macrolídeos, azalídeos, cetolídeos e estreptograminas, capítulo 18, página 381. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares, W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
47. Tavares W. Quinolonas. capítulo 23, página 459; Glicopeptídeos e Lipopeptídeos, capítulo 16, página 351; Rifampicina, capítulo 17, página 385. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
48. Then J & Tisherman AS. Pharmacology for the geriatric Surgical patient. *Surg Clin N Am* (2015), 95-139-147.
49. Van Eapps P & Kalaylan RK. Human immunodeficiency virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin N Am*, (2017), 791-810.
50. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30:949.

51. Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Practice & research Clinical Anaesthesiology* (2003), 17 (2): 207-218.
 52. Webwe S, Mawdsley E & Kaye D. Antibacterial agentes in the elderly. *Inf Dis Cli N Am*, (2009), 23: 881-898.
 53. Yoshikawa T, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current concepts in diagnosis and management. *JAGS*, (2017), 65: 631-641.
 54. Zinner SH & Mayer KH. Sulphonamides and trimethoprim, Trimethoprin-Sulfametoxazol, pág 416. In Mandell, Douglas, and Bennet. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth ediction, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).
 55. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2018, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde.
-

Fibrilação Atrial – diagnóstico, fisiopatologia e terapêutica

Atrial Fibrillation – Diagnosis, Physiopathology and Treatment

Eduardo B. Saad

Coordenador do Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca – Hospital Pró-Cardíaco e Hospital Samaritano (RJ)

Charles Slater

Médico do Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca – Hospital Pró-Cardíaco e Hospital Samaritano (RJ)

Correspondência

Eduardo B. Saad

Av. Visconde de Pirajá, 351 – Sala 623, Ipanema
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22410-003
E-mail: eduardobsaad@hotmail.com

RESUMO

A fibrilação atrial é uma arritmia cardíaca muito frequente, com morbidade e mortalidade elevadas, e sua prevalência mundial está aumentando significativamente. O tratamento envolve múltiplas abordagens farmacológicas, porém frequentemente requer tratamento invasivo por ablação para o controle clínico. Este artigo resume o conhecimento atual sobre a fibrilação atrial, enfatizando o tratamento baseado em sua complexa fisiopatologia.

Palavras-chave: fibrilação atrial; tratamento; ablação

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia in clinical practice, with elevated morbidity and mortality, and its worldwide prevalence is growing significantly. Atrial fibrillation treatment involves multiple pharmacological approaches but often require invasive therapy by means of catheter ablation to achieve proper clinical control. This paper summarizes the current knowledge about atrial fibrillation, focusing on treatment based on its complex physiopathology.

Keywords: atrial fibrillation; treatment; ablation

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica,⁽¹⁾ apresentando consequências para o dia a dia do paciente que vão muito além de um distúrbio do ritmo. Diversos fatores estão implicados no aumento da incidência da FA, sendo a idade o fator mais importante. Devido ao envelhecimento da população, a incidência de fibrilação atrial está em ascensão, sendo estimado que mais de 10% da população desenvolverá fibrilação atrial até os 75 anos,⁽²⁾ o que representa um importante problema de saúde pública.

A simples presença de FA, como fator independente, aumenta a mortalidade em até duas vezes, que é causada, sem dúvida, pelo maior risco de eventos tromboembólicos. Um a cada seis acidentes vasculares cerebrais (AVC) ocorre em pacientes com FA, gerando um risco anual em torno de 8%, o que representa um aumento de até sete vezes em relação ao risco da população

em geral. Em pacientes com doença valvar reumática, o risco aumenta em até 17 vezes.

A FA apresenta importante repercussão na qualidade de vida, em especial em razão das suas consequências clínicas, dos fenômenos tromboembólicos e das alterações cognitivas. É responsável por 1/3 das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco nos Estados Unidos e estima-se que em 2050 a prevalência chegue a 15,9 milhões, com 50% desses pacientes apresentando idade superior a 80 anos,⁽³⁾ caracterizando uma “nova epidemia”. Estudos recentes mostram que em pessoas acima dos 40 anos, uma a cada quatro irá desenvolver a arritmia ao longo da vida. No Sistema Único de Saúde (SUS), é a quinta maior causa de internação, sendo crucial uma visão epidemiológica e social clara do impacto dessa arritmia, com o objetivo de uso adequado de recursos em saúde e planejamento estratégico de políticas em saúde.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da fibrilação atrial costumam variar muito de um paciente para outro. Alguns pacientes em FA podem apresentar queixas de palpitação relacionadas à frequência cardíaca elevada, como em uma fibrilação de alta resposta ventricular. Já outros podem ter sintomas resultantes da própria irregularidade dos batimentos cardíacos, sem necessariamente estarem com frequência elevada. Podem também se manifestar com sintomas

compatíveis com redução aguda do débito cardíaco, em virtude da repercussão hemodinâmica da perda da contração atrial. Não raro, entretanto, alguns pacientes podem apresentar-se totalmente assintomáticos.

Em casos extremos, a manifestação clínica durante a arritmia pode ser a instabilidade hemodinâmica (presença de *angina pectoris*, infarto do miocárdio, choque ou edema pulmonar secundários à arritmia). A importância desta forma de apresentação reside na necessidade de tratamento imediato, sob pena de rápida degeneração do quadro clínico. A cardioversão elétrica sincronizada imediata está indicada nestes casos, a fim de restabelecer o ritmo sinusal e estabilizar as condições clínicas.

DIAGNÓSTICO

A identificação de significativa irregularidade do ritmo cardíaco, através da ausculta ou da palpação do pulso arterial, muito embora não seja patognomônica, sugere fortemente o diagnóstico de FA. Diversos métodos suplementares podem identificar a irregularidade do ritmo ou a ausência de contração atrial, características da FA, mas o eletrocardiograma (e seus métodos correlatos, como o Holter) segue como padrão-ouro da identificação da FA. A ausência de onda P visível no traçado, bem como uma característica irregularidade da linha de base e a irregularidade dos intervalos RR são geralmente de fácil identificação (Figura 1).



Figura 1

Eletrcardiograma de um paciente em fibrilação atrial. Nota-se a ausência de onda P, a ondulação característica na linha de base e a irregularidade do intervalo RR.

CLASSIFICAÇÃO

Por suas características multifatoriais e com múltiplas facetas clínicas, a FA pode ser classificada de diversas maneiras, que podem ser úteis para sua condução clínica. Quanto à sua etiologia, a FA pode ser classificada como valvar (quando relacionada à presença de alterações relevantes em valvas nativas, de próteses valvares ou de doença reumática) ou não valvar. Esta classificação é importante na escolha de alternativas de tratamento farmacológico e intervencionista, pois envolve mecanismos diferentes de manutenção da arritmia e formação de trombos. Quanto às características temporais entre

seu início e sua detecção, seja pela presença de sintomas ou por métodos suplementares (como eletrcardiograma – ECG, Holter ou ecocardiograma), atualmente a FA é caracterizada como sendo paroxística (até sete dias), persistente (de 7 dias a 12 meses), persistente de longa data (mais de 12 meses) ou permanente (quando não há mais intenção de reversão ao ritmo sinusal).⁽⁴⁾

FISIOPATOLOGIA

Apesar de ser associada com frequência a outras doenças cardíacas, como as valvulopatias e outras cardiopatias, a FA

também acomete corações estruturalmente normais, correspondendo a 20% a 30% dos casos.

A fisiopatologia da FA é compreendida atualmente como uma interação entre gatilhos iniciadores, na forma de “disparos” rápidos oriundos das veias pulmonares, e um substrato miocárdico atrial alterado, que é responsável pela manutenção da arritmia. Em pacientes com FA paroxística, esses gatilhos parecem exercer um papel dominante, enquanto em pacientes com a forma persistente e permanente o substrato miocárdico parece ter um papel importante. Os gatilhos iniciadores que se originam de “bandas” de tecido muscular atrial que se estendem ao interior das veias pulmonares têm papel fundamental na iniciação dos episódios de FA em humanos,⁽⁵⁾ sendo também encontrados, muito embora menos frequentemente, na veia cava superior, no ligamento de Marshall e em outros locais nos átrios direito e esquerdo.

As alterações do substrato miocárdico atrial parecem contribuir para a manutenção da fibrilação atrial através de múltiplos circuitos de reentrada, utilizando sítios de microfibreose como áreas de barreira elétrica.⁽⁶⁾ Condições que propiciem o remodelamento atrial, como valvopatias, doença reumática, cardiomiopatias ou a própria fibrilação atrial persistente, são importantes indutores de microfibreose atrial.

A FA por si só também é capaz de causar alterações no substrato elétrico miocárdico, encurtando o período refratário atrial,

remodelando negativamente a eletrofisiologia iônica celular, perpetuando a arritmia.⁽⁷⁾ Esses mecanismos se acentuam já nas primeiras horas após a indução de fibrilação atrial, podendo ser minimizados após a reversão ao ritmo sinusal, mas podem ser de difícil reversão em pacientes com FA persistente.⁽⁸⁾

FATORES DE RISCO

Os clássicos fatores de risco associados à maior incidência de FA são: envelhecimento, hipertensão, diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (IC).^(9,10) Outros fatores de risco descritos são a apneia obstrutiva do sono (AOS),⁽¹¹⁾ obesidade,⁽¹²⁾ uso excessivo de bebidas alcoólicas,⁽¹³⁾ exercício físico vigoroso, história familiar e fatores genéticos,^(14,15) sendo a obesidade, o consumo de álcool e a AOS fatores reversíveis, importantes na abordagem terapêutica.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca de que se tem conhecimento, representando cerca de 45% dos casos quando comparada com outras cardiopatias.⁽¹⁶⁾ Estratificar os pacientes sob risco elevado de eventos embólicos é fundamental para a prática clínica.⁽¹⁷⁾

Originalmente, o escore CHADS₂ (Tabela 1) foi criado para estratificação de risco de eventos tromboembólicos. Através deste escore, os pacientes são classificados como de alto, moderado ou baixo risco. Os seguintes fatores de risco recebem um

ponto: idade > 75 anos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e insuficiência cardíaca. A história de AVC ou de ataque isquêmico transitório (fenômeno tromboembólico) recebe dois pontos. Há uma relação direta entre o aumento da pontuação do escore e o aumento do risco tromboembólico.

Mais recentemente, o escore CHA₂DS₂-VASc (Tabela 2) agregou aos critérios já estabelecidos os seguintes fatores de risco: idade ≥ 75 anos, sexo feminino e doença vascular (infarto do miocárdio, placa ateromatosa aórtica ou doença arterial periférica). Com

base neste escore, as atuais diretrizes brasileiras (Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas) definem os pacientes que devem ou não receber terapia anticoagulante (Quadro 1).

Por outro lado, os pacientes de baixo risco para eventos embólicos também podem ser identificados. Dessa forma, pacientes com escore zero não necessitam de anticoagulação, pois o risco de complicação trombótica é muito baixo. No caso de CHA₂DS₂-VASc igual a 1, o risco é considerado baixo (1,3% ao ano), e a anticoagulação se torna opcional.

Tabela 1

Escore de CHADS₂

| Fatores de Risco | | Ponto(s) |
|------------------|--|----------|
| C | Insuficiência cardíaca (<i>congestive heart failure</i>) | 1 |
| H | Hipertensão arterial | 1 |
| A | Idade (<i>age</i>) ≥ 75 anos | 1 |
| D | <i>Diabetes mellitus</i> | 1 |
| S ₂ | AVC ou AIT (<i>Stroke</i>) | 2 |

Tabela 2

Escore CHA₂DS₂-VASc

| Fatores de Risco | | Escore |
|------------------|---|--------|
| C | Insuficiência cardíaca (<i>congestive heart failure</i>) e disfunção ventricular esquerda | 1 |
| H | Hipertensão arterial | 1 |
| A ₂ | Idade (<i>age</i>) ≥ 75 anos | 2 |
| D | <i>Diabetes mellitus</i> | 1 |
| S ₂ | AVC, AIT ou Evento tromboembólico (<i>Stroke</i>) | 2 |
| V | Doença vascular — doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, doença arterial periférica e placa aórtica | 1 |
| A | Idade (<i>age</i>) 65 a 74 anos | 1 |
| Sc | Sexo (<i>sex category</i>) — Feminino | 1 |

Quadro 1

Recomendações para prevenção de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial não valvar.

| Recomendações | Classe |
|---|--------|
| O escore CHA ₂ DS ₂ -VASc deve ser empregado em todos os pacientes | I |
| Pacientes de baixo risco com CHA ₂ DS ₂ -VASc igual a zero não têm indicação de terapia antitrombótica | I |
| Em pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ -VASc igual a 1, a terapia antitrombótica pode ser instituída, levando-se em consideração o risco de sangramento e as preferências do paciente | IIa |
| Pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 têm indicação de terapia antitrombótica | I |

Fonte: Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB et al: II Brazilian guidelines on Atrial Fibrillation. Arq Bras Cardiol 2016; 106 (4 Suppl 2): 1-22.

TRATAMENTO

Em termos gerais, o tratamento da FA tem três objetivos principais: a prevenção de complicações embólicas, o controle da frequência cardíaca e a manutenção do ritmo sinusal.

Prevenção de fenômenos tromboembólicos

Inúmeros ensaios clínicos demonstraram de forma contundente a importância da terapia antitrombótica nesta população. O uso do anticoagulante demonstrou redução do risco relativo de AVC em 64%. Quando analisado o AVC isquêmico isoladamente, a redução do risco relativo foi de 67% e a da mortalidade total, de 26%.⁽¹⁸⁾ Desta forma, fica clara a importância da terapia anticoagulante nesta população.

Na atualidade, os anticoagulantes não dependentes da vitamina K se consagraram pela praticidade de uso e segurança no

manejo clínico, atuando como inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou inibidores diretos do fator X (rivaroxabana, apixabana e edoxabana).

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina com meia-vida de até 17 horas e mais de 80% de excreção renal. O estudo RE-LY⁽¹⁹⁾ foi um ensaio de não inferioridade em que pacientes com FA não valvar foram randomizados em três grupos: dabigatrana 110mg (duas vezes ao dia), dabigatrana 150mg (duas vezes ao dia) e varfarina (INR: 2 e 3). A dosagem de 150mg demonstrou superioridade em relação à varfarina quanto à ocorrência de AVC ou embolismo sistêmico. A dosagem de 110mg foi similar à da varfarina na prevenção de tromboembolismo. A ocorrência de sangramento maior, por sua vez, foi significativamente mais baixa no grupo da dabigatrana 110mg, em comparação à varfarina, e similar no grupo da dosagem de 150mg. Dentre os seus efeitos

colaterais, o mais prevalente é a dispepsia. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com depuração de creatinina < 30mL/min.

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa, com meia-vida de cinco a nove horas em pacientes jovens e de 11 a 13 horas em idosos. Aproximadamente 2/3 desse fármaco têm eliminação hepática e o restante, renal. O estudo ROCKET AF⁽²⁰⁾ comparou 20mg/dia com varfarina (INR: 2-3) e demonstrou a não inferioridade da rivaroxabana. Análises subsequentes relacionadas aos desfechos de segurança mostraram redução significativa no AVC hemorrágico e sangramento intracraniano, sem impacto na taxa de mortalidade. Com base nos achados desse estudo, a rivaroxabana foi aprovada para prevenção de tromboembolismo em portadores de FA, na dosagem de 20mg/dia. Em função de seu perfil, ela pode ser utilizada na dosagem de 15mg/dia em pacientes com disfunção renal (depuração de creatinina: 30mL-49mL/min). É contraindicação absoluta em pacientes com depuração de creatinina < 30mL/min.

A apixabana também é um inibidor direto do fator Xa. Aproximadamente 75% desse medicamento são excretados via fecal e 25% via renal. O ensaio ARISTOTLE⁽²¹⁾ foi um estudo duplo-cego de não inferioridade, que comparou 5mg de apixabana (ou 2,5mg em pacientes selecionados) com varfarina (INR 2-3) em 18.201 pacientes. Houve redução significativa nos desfechos

de eficácia (AVC e embolia sistêmica) em 21%, quando comparado com a varfarina, associada a reduções significativas de 31% em sangramento maior e de 11% na mortalidade por todas as causas. A dose deve ser ajustada para 2,5mg duas vezes ao dia, nos pacientes com pelo menos dois dos três fatores a seguir: idade superior a 80 anos, peso abaixo de 60kg e creatinina sérica igual ou superior a 1,5mg/dL.

A edoxabana foi avaliada pelo estudo ENGAGE-AF⁽²²⁾ duplo-cego e randomizado, com três braços (varfarina, edoxabana alta dose e edoxabana baixa dose). Mostrou-se não inferior à varfarina, no regime de alta dose (60mg uma vez ao dia) e no regime de baixa dose (30mg uma vez ao dia). A dose foi reduzida à metade na randomização nos pacientes randomizados para os dois regimes de edoxabana, quando presente um dos seguintes fatores: depuração de creatinina entre 30 e 50mL/minuto, peso inferior a 60kg e uso concomitante a inibidores potentes da glicoproteína-P como o verapamil. Houve redução significativa na ocorrência de AVC (isquêmicos e hemorrágicos) quando se utilizou alta dose da edoxabana.

Controle da Frequência Cardíaca

Nos pacientes que apresentam fibrilação atrial associada a alta resposta ventricular, a sintomatologia pode estar relacionada à própria taquicardia, levando à disfunção diastólica por déficit de relaxamento do

ventrículo esquerdo. Nesses pacientes, desde que sem sinais de repercussão hemodinâmica, devem ser utilizados fármacos cronotrópicos negativos, que atuam no nódulo atrioventricular, como betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio. Em pacientes ainda sem uso de anticoagulação eficaz e com sintomas pela alta resposta, o início destes medicamentos permitirá o controle dos sintomas até que medidas para reversão segura ao ritmo sinusal possam ser tomadas.

Manutenção do ritmo sinusal: drogas antiarrítmicas

A utilização de drogas antiarrítmicas (DAAs) para prevenção de novos surtos de FA deve fazer parte da primeira estratégia de tratamento. No entanto, a eficácia das DAAs na manutenção do ritmo sinusal é modesta, não eliminando a possibilidade de recorrências da FA no futuro. Seus efeitos colaterais não são raros, e em alguns casos podem levar à descontinuação do tratamento.

A propafenona é um bloqueador dos canais de sódio e a única DAA do grupo IC disponível no Brasil. Apresenta eficácia similar à do sotalol e inferior à da amiodarona. Pode também ser utilizada para estratégia de reversão ao ritmo sinusal, em dose única (*pill-in-the-pocket*). As contraindicações para sua utilização são a presença de IC e cardiopatia isquêmica, em razão dos riscos de efeitos pró-arrítmicos. Outra

complicação associada ao uso deste fármaco é a possibilidade de conversão da FA em *flutter* atrial (que pode ser mal tolerado hemodinamicamente devido à condução atrioventricular acelerada).

O sotalol é um betabloqueador com propriedades do grupo III (prolongamento do período refratário atrial) e com eficácia inferior à da amiodarona, especialmente em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica. Similarmente à propafenona, é contraindicado nos portadores de disfunção ventricular severa, asma brônquica e insuficiência renal. Alguns fatores se associam a maior risco de pró-arritmia relacionada ao sotalol, como sexo feminino, hipertrofia ventricular esquerda significativa, bradicardia sinusal, disfunção renal e distúrbios eletrolíticos (hipocalemia/hipomagnesemia). Não é utilizado para reversão ao ritmo sinusal.

A amiodarona é o fármaco de melhor eficácia na prevenção da FA, por apresentar efeitos eletrofisiológicos mais amplos, como antagonista de cálcio, betabloqueador, discreto efeito bloqueador dos canais de sódio e prolongamento do período refratário atrial. Aumenta a taxa de sucesso da cardioversão elétrica e pode ser utilizada para reversão ao ritmo sinusal. Diferentemente dos outros agentes antiarrítmicos, pode ser utilizada com segurança em portadores de disfunção ventricular. Nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica sem disfunção significativa apresenta eficácia similar à do sotalol.

O grande fator limitante da utilização deste fármaco é a taxa relativamente elevada de efeitos colaterais (cerca de 20% a 40%), que muitas vezes obriga a interrupção do seu uso. Recomenda-se a dosagem de manutenção de 200mg ou menos, visando minimizar a ocorrência de paraefeitos clinicamente significativos (Tabela 3).

Manutenção do ritmo sinusal: Ablação por Cateter

A partir da demonstração do papel fundamental de focos arritmogênicos nas veias pulmonares (VP) na fisiopatologia da iniciação dos episódios de FA⁵, técnicas utilizando a ablação por cateter foram desenvolvidas e aperfeiçoadas visando

a eliminação dos focos geradores da FA através da ablação circunferencial ao redor dos antros das VP (Figura 2), com índices de sucesso superiores quando comparados à terapêutica farmacológica. De acordo com o último consenso de especialistas, a indicação primária para ablação de FA por cateter é a presença de fibrilação atrial paroxística ou persistente sintomática, refratária ou intolerante a pelo menos um fármaco antiarrítmico da classe I ou III. A crescente segurança e eficácia do procedimento fez com que em algumas situações especiais⁴ (atletas, jovens, corações normais), a ablação de FA possa ser considerada como terapia de primeira linha para tratamento.

Tabela 3

Drogas antiarrítmicas

| DAA | Dose de manutenção | Taxa de Recorrência de FA | Principais efeitos adversos | Necessidade de suspensão do fármaco | Incidência de efeitos |
|-------------|--------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| Propafenona | 450 a 900 mg/dia | 63% | IC, TV, <i>flutter</i> atrial com alta resposta ventricular | 15%-20% | 25%-30% |
| Sotalol | 160 a 320 mg/dia | 60% | Torsades de pointes, IC, bradicardia, broncoespasmo | 15% | 25%-30% |
| Amiodarona | 200 a 400 mg/dia | 40% | QT, fotossensibilidade, toxicidade pulmonar e hepática, bradicardia, polineuropatia, disfunção tireoidiana | 18%-35% | 50% |
| Dronedarona | 800 mg/dia | 64% | Descompensação IC, insuficiência renal, toxicidade hepática, distúrbio gastrointestinal | 11%-30% | 39% |

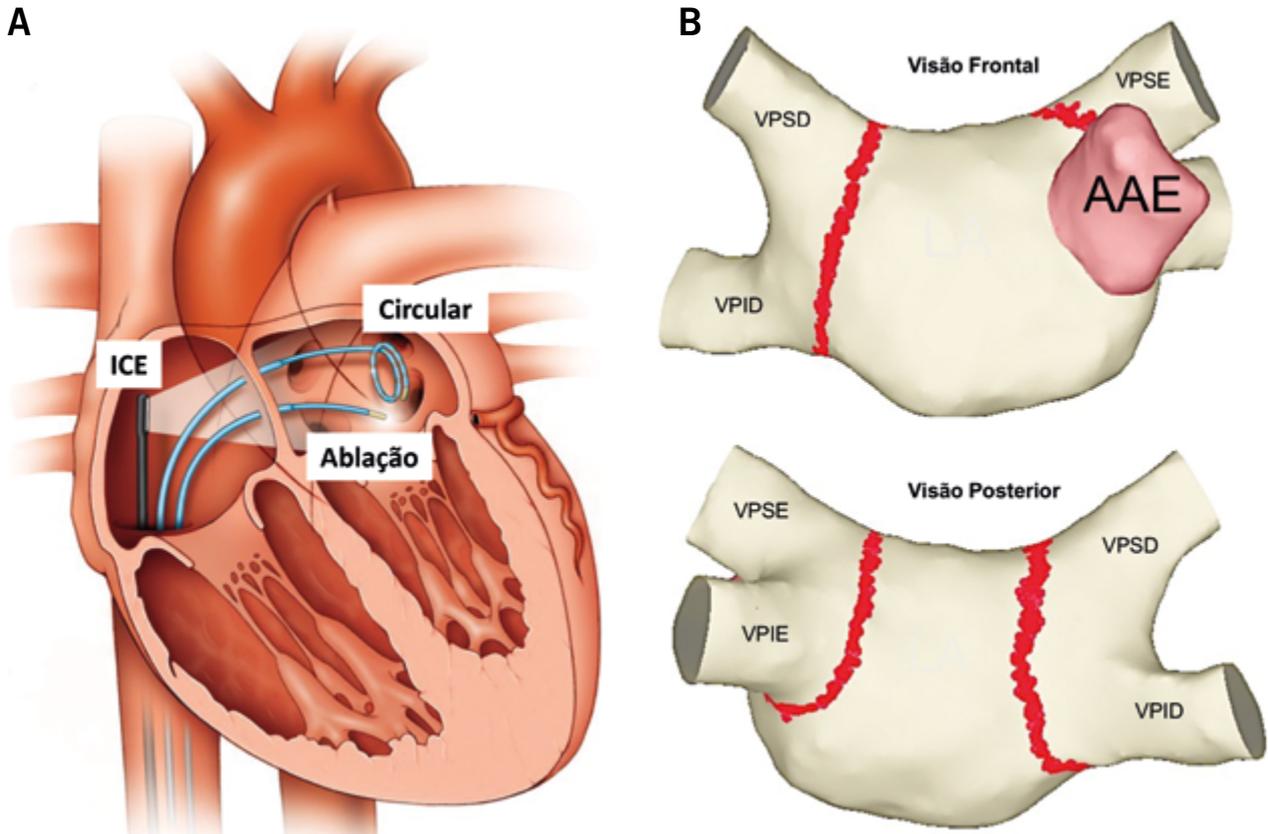


Figura 2

Ablação por cateter da FA. Através de acesso transeptal ao átrio esquerdo (A), um cateter de mapeamento circular e o cateter de ablação são utilizados para realizar lesões de radiofrequência (RF) ao redor das veias pulmonares. Um cateter de eco intracardiaco (ICE) é posicionado no átrio direito para detalhamento anatômico em tempo real. O resultado final é mostrado em B, onde aplicações de RF ao redor das veias pulmonares são demonstradas (pontos em vermelho).

Estratégias de Ablação

Na atualidade, a estratégia para ablação de FA deve envolver o isolamento das veias pulmonares independentemente da classificação da FA (paroxística, persistente ou permanente). Este isolamento deve ser comprovado eletricamente por mapeamento no interior das VPs (Figura 3). A maioria das publicações demonstra resultados favoráveis, com taxas de sucesso superiores a 80%.⁽²³⁾

Nas formas persistente e permanente, pode ser necessária a criação de barreiras elétricas adicionais, para contemplar e isolar eletricamente o substrato miocárdico atrial alterado, responsável pela perpetuação da FA. O isolamento elétrico da parede posterior, do apêndice atrial esquerdo, do seio coronário e o bloqueio do istmo do anel mitral são as estratégias adicionais mais utilizadas. A manutenção do ritmo sinusal ocorre em torno de 60%

aplicação de radiofrequência (RF) no tecido atrial (derrame pericárdico). As taxas de complicação grave em centros de grande experiência são *menores que 0,5%*.

Oclusão do apêndice atrial esquerdo

Em pacientes portadores de FA, com elevado risco tromboembólico e com contraindicação ao uso de anticoagulantes, a oclusão do apêndice atrial esquerdo pode representar uma solução para “balancear” os riscos hemorrágicos e tromboembólicos elevados (Figura 4). O racional desta estratégia baseia-se no fato de que os fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA decorrem da formação de trombo

no átrio esquerdo (AE), sendo o apêndice atrial esquerdo a fonte de origem destes trombos em até 90% dos casos.⁽²⁴⁾

O primeiro estudo controlado com o ocluser Watchman foi o PROTECT-AF,⁽²⁵⁾ que envolveu 707 pacientes com FA não valvar e sem contraindicações para o uso de anticoagulação oral randomizados para uso do dispositivo (e suspensão da anticoagulação) ou para uso crônico da varfarina com INR alvo entre 2-3. Neste estudo, demonstrou-se a não inferioridade da intervenção percutânea, com redução de risco relativo de 38%, sugerindo que este tratamento pode ser uma alternativa à anticoagulação crônica. O risco de hemorragias foi

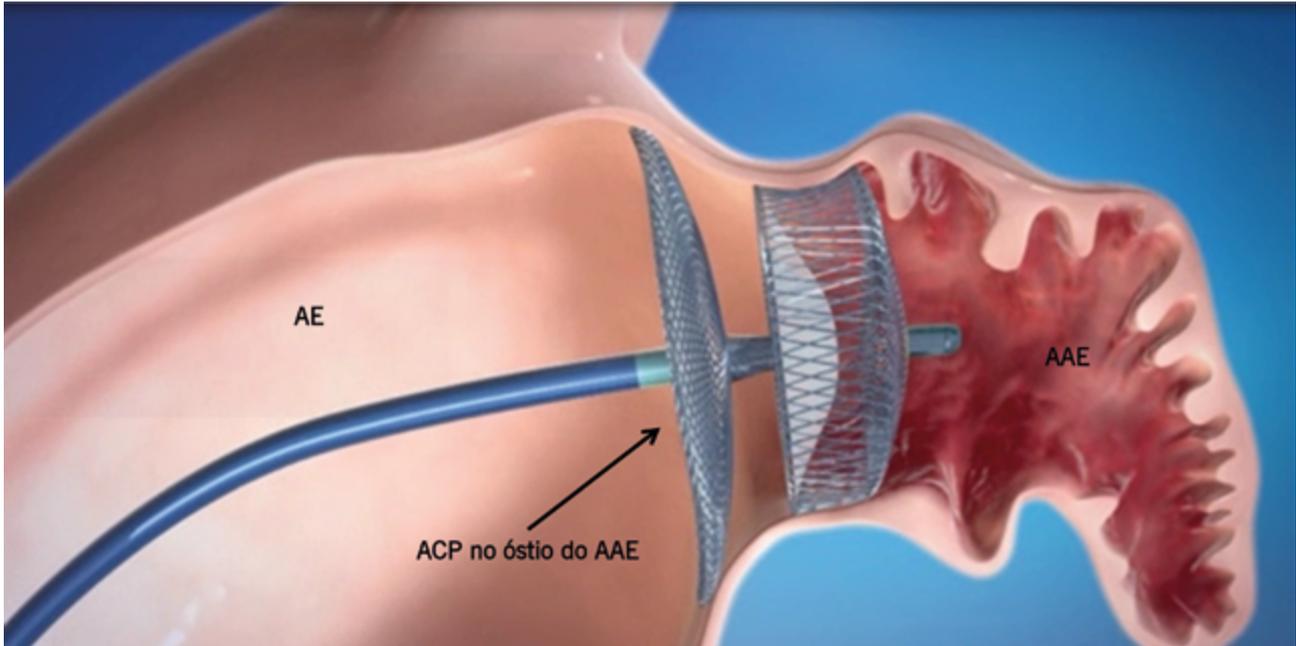


Figura 4

Oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo (AAE) com o dispositivo Amplatzer Cardiac Plug (ACP). Através de acesso transeptal ao átrio esquerdo (AE), o dispositivo é posicionado e liberado de forma a ocluir completamente o apêndice.

significativamente menor no grupo que recebeu o dispositivo.

Desde então, múltiplas outras evidências comprovaram a eficácia de próteses oclusoras do apêndice atrial esquerdo na prevenção de fenômenos embólicos e sangramentos. O estudo PRAGUE-17⁽²⁶⁾ demonstrou não inferioridade da oclusão também quando comparado com os novos anticoagulantes diretos, podendo ser uma excelente alternativa quando há contraindicação ao uso de anticoagulantes por risco hemorrágico elevado.

Os riscos relacionados ao procedimento são também baixos e semelhantes aos riscos da ablação (acesso vascular e derrame

pericárdico), com as possibilidades adicionais de migração da prótese ou formação de *leaks* entre a prótese e o apêndice.

CONCLUSÃO

A abordagem terapêutica do paciente portador de fibrilação atrial pode ser complexa. Existem muitas ferramentas disponíveis na atualidade que podem beneficiar o paciente, mas um olhar individualizado para as suas necessidades e uma análise do risco-benefício de cada tratamento implementado são imprescindíveis para atingir um bom resultado. Os maiores avanços nas últimas décadas foram em técnicas minimamente invasivas como a ablação por cateter.

REFERÊNCIAS

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Hear Rhythm*. 2017;(May):1. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014. doi:10.2147/CLEP.S47385
3. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201
4. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):1-22. doi:10.5935/abc.20160055
5. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi:10.1001/jama.2014.3
7. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968. doi:10.1161/01.CIR.92.7.1954
8. Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJJ. Are Electrophysiological Changes Induced by Longer Lasting Atrial Fibrillation Reversible? *Circulation*. 1999;100(2):113-116. doi:10.1161/01.CIR.100.2.113

9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036
10. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. *Circulation*. 2003. doi:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
11. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060
12. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.031
13. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy M V, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA*. 2008. doi:10.1001/jama.2008.755
14. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010. doi:10.1001/jama.2010.1690
15. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012. doi:10.1038/ng.2261.Meta-analysis
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991. doi:10.1161/01.STR.22.8.983
17. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003. doi:10.1016/j.accreview.2003.09.035
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009. doi:10.1056/NEJMoa0905561
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/NEJMoa1009638
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/NEJMoa1411087
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013. doi:10.1056/NEJMoa1310907
23. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Eur*. 2018;20(1):e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274
24. Zhang LT, Gay M. Characterizing left atrial appendage functions in sinus rhythm and atrial fibrillation using computational models. *J Biomech*. 2008;41(11):2515-2523. doi:10.1016/j.jbiomech.2008.05.012
25. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2014;312(19):1988-1998. doi:10.1001/jama.2014.15192
26. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3122-3135 doi 10.1016/j.jacc.2020.04.067

Colangite esclerosante primária

Primary sclerosing cholangitis

Henrique Sergio Moraes Coelho

Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da UFRJ

Médico do Hospital DASA São Lucas-RJ

Jorge André Segadas Soares

Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da UFRJ

Marcela da Silveira Loretto Mathias

Médica do Hospital DASA São Lucas-RJ

Correspondência

Henrique Sergio Moraes Coelho

Avenida Epiácio Pessoa 4768/302 - Lagoa

Rio de Janeiro - RJ CEP 22471003

E-mail: hsmcoelho@yahoo.com.br

RESUMO

Os autores apresentam uma revisão ampla com os novos conhecimentos sobre a colangite esclerosante primária (CEP), doença colestática crônica de origem autoimune. Embora não se trate de uma doença muito prevalente na prática clínica, é de extrema importância que o clínico geral conheça os principais sintomas e sinais da CEP, as doenças associadas, os métodos diagnósticos e o momento exato de encaminhar o paciente para um centro especializado. Enfocam a dificuldade do tratamento clínico e a tendência evolutiva da doença para a cirrose biliar e para a necessidade do transplante hepático.

Palavras-chaves: colangite esclerosante; colestase; transplante hepático

ABSTRACT

The authors present a comprehensive review with new knowledge about primary sclerosing cholangitis (PSC), a chronic cholestatic disease of autoimmune origin. Although it is not a very prevalent disease in clinical practice, it is extremely important that the general practitioner knows the main symptoms and signs of PSC, the associated diseases, the diagnostic methods and the exact moment to refer the patient to a specialized center. They focus on the difficulty of clinical treatment and the strong trend of the disease towards biliary cirrhosis and the need for liver transplantation.

Keywords: primary sclerosing cholangitis; cholestasis; liver transplant

INTRODUÇÃO

É uma doença colestática crônica de etiologia desconhecida que se caracteriza por destruição progressiva dos ductos biliares que pode evoluir para cirrose biliar. Com muita frequência está associada à doença inflamatória intestinal (DII) e tem um curso longo, assintomático até o aparecimento das complicações da colestase e cirrose com hipertensão portal e insuficiência hepática. A doença é progressiva, sem um tratamento eficaz até o momento, evoluindo na imensa maioria dos casos para a necessidade de transplante de fígado.⁽¹⁾ Diversos fármacos foram testados sem resultado efetivo. É importante o clínico geral ter conhecimento sobre a doença, suas manifestações clínicas e métodos para diagnosticá-la para um adequado encaminhamento em tempo hábil para realização de um

transplante hepático que tem uma taxa de sucesso a longo prazo acima de 80%.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência e prevalência da CEP é desconhecida, mas há uma estimativa de que no Ocidente ocorram 6 a 8 casos/100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, a incidência da CEP em uma grande coorte, etnicamente diversa, revelou taxas de incidência mais baixas em comparação com estudos incluindo predominantemente populações caucasianas.^(2,3) Com estimativa de menos de 200.000 casos nos EUA e menos de 5 por 10.000 pessoas na Europa, a CEP atende aos critérios para uma doença rara ou “órfã”.

Há, no entanto, uma impressão geral de que a incidência da doença vem aumentando, inclusive no Brasil, e isso observa-se, talvez, diante da maior disponibilidade de recursos diagnósticos e maior conhecimento médico sobre a patologia nos últimos anos. Representam, em nosso meio, menos de 5% das indicações de transplante hepático.

PATOGENIA E PATOLOGIA

A CEP é uma doença inflamatória crônica das vias biliares (intra e extra-hepática, em combinação variável) com consequente fibrose e obstrução de segmentos da árvore biliar. A maioria dos pacientes tem lesões macroscópicas visíveis à colangiografia (colangiografia endoscópica ou por ressonância magnética) e também lesões

microscópicas (inflamação dos pequenos ductos associada à fibrose obstrutiva concêntrica – *onion skin*). Alguns casos podem ocorrer em que predomina um ou outro acometimento.

As lesões macroscópicas vistas radiologicamente através de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e colangiorrenância magnética (colangiRM) caracterizam-se por áreas de estenose associada a dilatações segmentares. Podem ocorrer certas irregularidades da parede do ducto, bem como formações de cálculos intra-hepáticos. O exame radiológico é considerado padrão ouro para diagnóstico de CEP.

A lesão microscópica típica da CEP pode não ser visualizada à biópsia em cerca de 50% a 60% dos casos. Nesta situação, a presença de lesão ductal inflamatória, alterações de membrana basal das células dos ductos interlobulares (reveladas pela coloração do ácido periódico de Schiff – PAS) e eventualmente perda de ductos biliares associada à colestase e inflamação periportal sugerem, mas não confirmam, o diagnóstico. Inicialmente, a fibrose é portal, posteriormente septal e por fim pode haver formação de nódulos de regeneração (cirrose). A imuno-histoquímica para citoqueratinas ajuda a delinear o epitélio ductal e os hepatócitos com colestase (colato-estase), colaborando para o diagnóstico. Em muitos casos a doença histológica é indistinguível da cirrose biliar primária. Várias etiologias para a CEP são sugeridas

(genética, imunológica, infecciosa ou isquêmica), mas os mecanismos patogênicos são pouco entendidos.

A suscetibilidade genética é indicada pela presença da doença em indivíduos da mesma família. Existe aumentada frequência de determinados antígenos descritos associada à CEP (HLA B8, DR3, DRw52a, DR2 e DR4), bem como o polimorfismo do gene do fator de necrose tumoral (TNF).

Diversas alterações imunológicas têm sido relatadas em pacientes com CEP, como: associação com doenças autoimunes, diminuição do número de linfócitos T circulantes, aumentado número de células T no infiltrado inflamatório hepático, complexos imunes circulantes e ativação do complemento. Tais alterações podem ser mais consequência do que causa da doença. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram relatados em 85% dos pacientes com CEP. Anticorpos contra células epiteliais biliares que induzem expressão de CD4 e interleucina 6 foram encontrados sugerindo que possa ter um papel no processo inflamatório.

Distúrbios primários ou secundários na homeostase da bile como parte dos processos patológicos nos ductos biliares ou cólon, ou deficiências na proteção ou mecanismos compensatórios, como os chamados "guarda-chuva de bicarbonato", foram implicados na patogênese da CEP.^(4,5)

A forte associação entre retocolite ulcerativa (RCU) e CEP levou à hipótese de que

antígenos bacterianos absorvidos do cólon doente poderiam causar colangite crônica. Dano isquêmico à árvore biliar (causado, por exemplo, por injeção intra-arterial de fluoxiuridina ou consequente à trombose da artéria hepática pós-transplante) provoca lesões radiológicas e histológicas semelhantes à da CEP. Algumas condições clínicas como cirurgia biliar prévia com anastomose biliodigestiva, periarterite nodosa, colangiopatia por Covid-19, colangiopatia por SIDA ou neoplasia das vias biliares podem provocar lesões semelhantes à CEP (Tabela 1).

QUADRO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL

A doença acomete todas as cores, mas é mais comum em homens jovens e de meia-idade (66% homens com média de idade de início entre 32 e 42 anos). Cerca

Tabela 1

Causas de colangite esclerosante secundária

- Colangite isquêmica
- Colangite associada a IgG4
- Colangite piogênica recorrente associada à coledocolitíase
- Colangite esclerosante na doença crítica
- Colangiopatia da AIDS
- Sarcoidose
- Biliopatia hipertensiva portal
- Infestação biliar crônica (p.ex., áscaris)
- Trauma cirúrgico de vias biliares
- Fibrose cística
- Colangite eosinofílica
- Histiocitose
- Colangite esclerosante pós-Covid

de 2/3 dos casos estão associados à DII, sendo a grande maioria em não fumantes. Ao contrário, quando estudamos pacientes com DII cerca de 8% dos pacientes que foram rastreados por ColangioRM tiveram características radiológicas compatíveis com CEP.⁽⁶⁾

Devido à frequência com que mais recentemente se realizam exames laboratoriais e o advento de exames mais sofisticados a partir da década de 1980, como a ultrassonografia abdominal, CPRE e colangioRM, cerca de 30% a 40% dos casos são descobertos em fase assintomática, apenas com alterações laboratoriais de colestase (gama-glutamilttransferase – GGT e fosfatase alcalina elevadas) ou com alterações laboratoriais de colestase em pacientes com RCU investigados para este fim. Entre os sintomáticos, a doença tem períodos de exacerbação e remissão, sendo os sintomas, sinais e síndromes mais frequentes: prurido, dor abdominal, icterícia, colangite, hepatomegalia, perda de peso e aqueles relacionados à hipertensão portal (varizes de esôfago) e insuficiência hepática (ascite).

Complicações da colestase, como osteoporose, má absorção, prurido e deficiência de vitaminas lipossolúveis, podem estar presentes na época do diagnóstico e devem ser sistematicamente investigadas.

Sinais de hipertensão portal e insuficiência hepática não diferem dos pacientes com cirrose de outra etiologia, exceto pela ocorrência de varizes periostomais em pacientes com RCU colostomizados.

Tais varizes provocam sangramentos recorrentes e devem ser tratadas com *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS), cirurgia de hipertensão portal ou até mesmo pelo transplante hepático. Complicações específicas da CEP são: colangite bacteriana com febre e calafrios, colelitíase, litíase biliar intra-hepática, estenoses dos ductos biliares algumas vezes únicas e cerradas, câncer da vesícula biliar e o colangiocarcinoma (CCA).

Febre de etiologia desconhecida pode ocorrer na ausência de colangite bacteriana, sendo mais comumente associada à litíase biliar intra, extra-hepática ou com o desenvolvimento de estenoses dominantes.

CCA é uma das temidas complicações da CEP, variando sua prevalência de 10% a 30%, sendo relatada uma incidência de 1,5% por ano após o diagnóstico inicial. Na maior coorte multicêntrica de CEP, que incluiu pacientes de centros europeus e americanos, a malignidade hepatobiliar foi diagnosticada em 10,1% dos casos.⁽⁷⁾ São considerados fatores de risco para o CCA: idade avançada, DII, fumo e consumo elevado de álcool. Outros fatores são controversos, como associação com DII e com estenoses dominantes.⁽¹⁾ O diagnóstico é suspeitado quando surge estenose dominante, emagrecimento, febre de origem desconhecida e aumento de marcadores tumorais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno carboidrato 19-9 (Ca19-9). Citologia das vias biliares com escovado das vias biliares durante a CPRE,

colangioscopia e tomografia de emissão de pósitrons têm sido citados como bons métodos diagnósticos, mas ambos não confirmam uma boa porcentagem de casos. O diagnóstico pode ser difícil, sendo que em alguns casos somente são encontrados na peça cirúrgica ou no exame do explante hepático e dos canais extra-hepáticos após o transplante. A maioria dos pacientes diagnosticados com CCA morrerão dentro de 6 a 12 meses após o diagnóstico.

A maioria dos pacientes com CEP (65% a 70%) apresenta também DII. A maioria deles tem RCU, embora também aqueles com colite de Crohn tenham maior risco de desenvolver CEP que a população geral. Analisando os pacientes com colite ulcerativa evolutivamente, foi observado que 4% a 6% irão desenvolver CEP, não havendo, entretanto, relação entre atividade de doença intestinal e o quadro de CEP. Aqueles que têm a associação das doenças (RCU + CEP) têm maior risco de desenvolver carcinoma colorretal que aqueles com RCU isolada, sendo recomendado colonoscopia com maior frequência para fins de diagnóstico precoce.

A história natural da CEP é variável, mas a maioria dos pacientes tem uma longa doença silenciosa, cursando com doença progressiva após aparecimento dos sintomas, em direção à cirrose e insuficiência hepática em um período médio de 7 a 15 anos. Como é difícil estabelecer o início da doença, a história natural fica prejudicada em sua interpretação. Um estudo na

Escandinávia⁽⁸⁾ que incluiu 305 pacientes mostrou que 44% dos pacientes eram assintomáticos ao diagnóstico. Alguns pacientes evoluem com exacerbações e remissões. A sobrevida estimada em 10 anos para pacientes com CEP é de aproximadamente 65%.⁽⁹⁾ Em um grande estudo populacional, no qual 92% dos pacientes foram tratados com ácido ursodesoxicólico (UDCA), o tempo de sobrevida estimado desde o diagnóstico até a morte relacionada à CEP ou transplante foi de 21 anos, em comparação com a mediana de 13 anos de sobrevida livre de transplante em uma coorte de três centros de transplante de fígado.⁽⁶⁾ A história natural da CEP é difícil de estabelecer na dependência do quão precoce foi o diagnóstico, se na fase assintomática ou sintomática, o tipo de cuidado médico oferecido, as intervenções realizadas e as características acima citadas.

São consideradas variáveis prognósticas para CEP: idade avançada, níveis elevados de bilirrubina, estágio histológico avançado, hepatomegalia, esplenomegalia, sexo feminino, nível elevado de colesterol, altos níveis de fosfatase alcalina, doença inflamatória associada e baixo nível de hemoglobina.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Pacientes com CEP apresentam-se clinicamente com um modelo colestático de enzimas hepáticas anormais. Fosfatase alcalina e GGT costumam estar elevadas.

A primeira, 3 a 5 vezes o normal, e a GGT de 3 a 30 vezes os valores normais. Hiperbilirrubinemia indica doença avançada ou o desenvolvimento de complicações, como estenose biliar, colangiocarcinoma, litíase biliar ou colangite bacteriana. As transaminases estão pouco ou moderadamente elevadas. Quando muito elevadas deve se suspeitar de associação com hepatite autoimune. As provas funcionais hepáticas estão normais até uma fase avançada da CEP. O hemograma é normal ao diagnóstico, mas a série branca pode estar alterada na crise de colangite bacteriana que frequentemente complica a doença com leucocitose e desvio para a esquerda. As plaquetas de início estão elevadas, mas com o decorrer da CEP pode normalizar, e nas fases finais, já com cirrose biliar, finalmente diminuir.

Um interessante exame para diagnóstico de colestase, acompanhamento da evolução da doença e resposta à terapêutica é a dosagem dos ácidos biliares que em geral está elevada desde o início da doença, aumentando com a progressão da CEP. Níveis séricos de imunoglobulina 4 (IgG4) são observados em aproximadamente 10% dos pacientes com CEP na ausência de doença relacionada à IgG4 e podem estar associados a piores resultados. A especificidade da IgG4 para doença relacionada a IgG4 aumenta quando os níveis são maiores que quatro vezes o limite superior da normalidade ou quando a relação IgG4:IgG1 for maior que 0,24. Hipergamaglobulinemia

ocorre em 1/3 dos casos. Autoanticorpos estão positivos em 80% dos casos, principalmente o p-ANCA falta especificidade. O Ca19-9, que é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais dos ductos biliares, pode estar um pouco elevado ao início da doença, mas valores mais elevados podem indicar uma crise de colangite junto com outros sintomas e sinais ou o aparecimento de um CCA.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO E POR MÉTODOS NÃO INVASIVOS

O exame mais comumente solicitado na avaliação da CEP é a ultrassonografia (US) abdominal, que sempre que possível deve ser realizada associando o exame com doppler colorido. A US mostra o tamanho do fígado, eventuais dilatações, espessamento da parede dos ductos maiores quando acometidos, a presença de pólipos na vesícula biliar que, diferentemente de quando em paciente usual, devem ser retirados independentemente do tamanho. A presença de vascularização nos pólipos pode sugerir a presença do câncer da vesícula. A US também informa a presença de hipertensão portal, esplenomegalia e, nos casos mais avançados, ascite. Pode eventualmente mostrar uma lesão focal que pode ser um CCA intra-hepático.

A CPRE ou colangiRM são métodos considerados padrão ouro para o diagnóstico da CEP, com mínimas diferenças entre os dois. Os achados típicos incluem

estenoses multifocais e dilatações que apresentam uma típica forma em "contas de rosário", podendo formar bolsas ou divertículos (Figura 1). O diagnóstico de CEP é tipicamente estabelecido em pacientes com colestase crônica quando estudos colangiográficos (ColangioRM, CPRE ou colangiografia trans-hepática percutânea) mostram características de CEP e formas secundárias de colangite esclerosante,⁽¹⁰⁾ como resumido anteriormente na Tabela 1, são excluídos.

A CPRE já foi o padrão ouro para o diagnóstico, mas é invasivo, associado a complicações e menos custo efetivo em comparação com a ColangioRM, portanto, atualmente está reservada para intervenções terapêuticas ou avaliações diagnósticas das estenoses de ductos biliares. A colangioscopia pode ser indicada no diagnóstico diferencial entre estenose cerrada benigna da CEP e CCA. Pode ser utilizada para biópsia de ductos biliares quando o Ca19-9 estiver muito elevado e não se conseguiu material adequado com a biópsia por CPRE. Na maioria dos casos, toda a árvore biliar está acometida, mas pode existir envolvimento isolado dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos.

A ressonância magnética com ColangioRM é também importante no seguimento dos pacientes com CEP e deve ser realizada uma vez por ano ou quando houver modificação do quadro clínico e/ou aumento das enzimas colestáticas ou se o Ca19-9 duplicar ou exceder 200 UI (Figura 2).

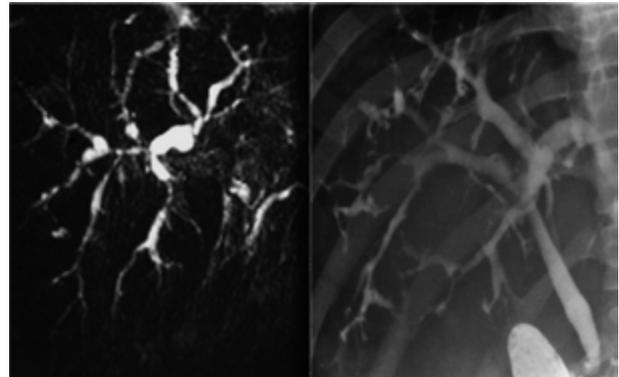


Figura 1

ColangioRM e CPER - Estenoses e dilatações das vias biliares

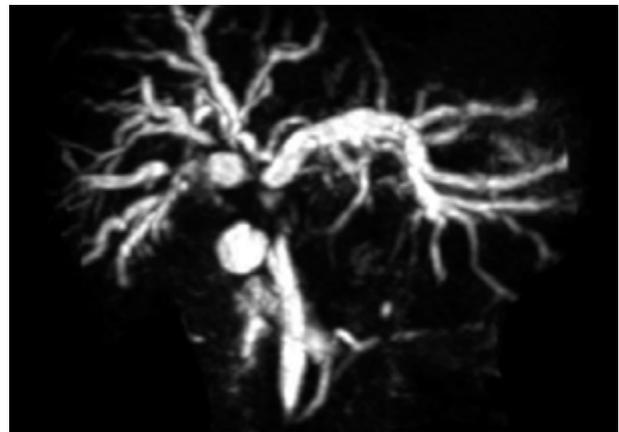


Figura 2

ColangioRM mostrando colangiocarcinoma em ducto hepático principal

Mais recentemente a elastografia hepática ultrassônica ou por RM tem sido incorporada aos exames habitualmente solicitados pelos hepatologistas. Por se tratar de uma doença mais rara, não são muitos os estudos na CEP, mas no estudo de Corpechot et al.⁽¹¹⁾ foram estudados os valores de LSM (*liver stiffness measurement*) de 168 pacientes com CEP tratados com ácido ursodesoxicólico (UDCA) e acompanhados de novembro de 2004 a julho de 2013

(período médio de acompanhamento, quatro anos). LSM foi independentemente ligado ao estágio da fibrose. Os valores de corte para os estágios de fibrose \geq F1, \geq F2, \geq F3 e F4 foram 7,4 kPa, 8,6 kPa, 9,6 kPa e 14,4 kPa, respectivamente. Mais importante que os valores iniciais que sugerem fibrose F1 e F2 são exames de seguimento a longo prazo.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Ludwig et al.⁽¹²⁾ descreveram um sistema de estagiamento da CEP caracterizando como estágio 1, a hepatite portal; o estágio 2 com hepatite periportal; fibrose septal ou pontes no estágio 3 e cirrose biliar no estágio 4. O aspecto típico de fibrose "em casca de cebola" (Figura 3) somente está presente em 10% das biópsias por agulha, tornando o diagnóstico histológico difícil de ser distinguido de outras colestatases e colangites autoimunes (p.ex., cirrose biliar primária).

O envolvimento dos ductos biliares pequenos (microscópicos) ou ausência de alterações dos ductos biliares à colangiografia

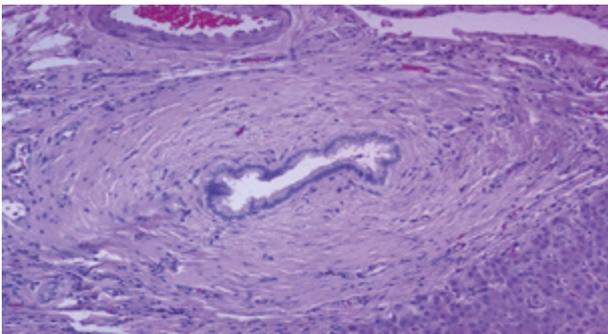


Figura 3

Fibrose periductal em casca de cebola

caracteriza a colangite esclerosante de pequenos ductos, que representa menos de 5% dos casos de CEP.⁽¹³⁾ Por esta razão a biópsia hepática somente está indicada para diagnóstico diferencial quando houver suspeita de colangite de pequenos ductos ou, em alguns casos, para diagnóstico da associação com hepatite autoimune ou colangite por IgG4.

TRATAMENTO CLÍNICO

Diversas drogas com ação imunossupressora e antifibrótica foram administradas a pacientes com CEP sem resultado apreciável a curto e longo prazos. Como se trata de doença de curso longo e por um bom período assintomática, muitas vezes é difícil avaliar o efeito de determinado medicamento. A maioria dos estudos utiliza como índice de melhora as alterações laboratoriais, a biópsia hepática e o tempo em que o paciente evoluirá para o transplante hepático (este sim, o tratamento mais efetivo da doença). Pequenas modificações nas provas de colestase não devem ser interpretadas como prova de eficiência de determinado fármaco, como ocorre por exemplo com o UDCA. Estudos iniciais com altas doses de UDCA (15mg/kg a 20mg/kg) mostraram melhora dos níveis das enzimas de colestase, mas este achado não foi indicativo de melhor evolução que no grupo controle.⁽¹⁴⁾ Hoje é bastante controverso o uso do UDCA continuamente. Pode ser utilizado por seis meses e observar se há queda importante da GGT e principalmente da fosfatase

alcalina. Se o paciente conseguir alcançar valores menores que duas vezes os valores normais, este fármaco pode ser continuado.

Experiência com medicamentos imunossuppressores como a azatioprina, o metotrexato e a ciclosporina foi utilizada a longo prazo em estudos randomizados ou em relato de pequeno número de casos sem sucesso (modificação do curso da doença) e não demonstra efeito positivo a longo prazo, embora algumas drogas como os corticoides e os imunossuppressores possam melhorar os níveis das enzimas de colestase principalmente nas formas híbridas (*overlap*) onde seu uso está indicado. Esta forma de sobreposição de duas doenças autoimunes (CEP e hepatite autoimune) é muito mais frequente na infância e adolescência evoluindo para preponderância de uma das duas doenças, em geral, CEP.

Há um estudo de fase 3 em andamento sobre nor-UDCA, um ácido biliar sintético que produz uma colerese rica em bicarbonato dependente de ácido biliar, com base em resultados de um estudo randomizado de fase 2, incluindo 161 pacientes que demonstraram uma melhora significativa dose-dependente na fosfatase alcalina naqueles que receberam 500mg a 1.500mg nor-UDCA em comparação com placebo.⁽¹⁵⁾

O ácido obeticólico (OCA), um semissintético análogo do ácido quenodesoxicólico e potente agonista de FXR, foi recentemente avaliado em um estudo randomizado de fase 2, que mostrou uma redução significativa na fosfatase alcalina sérica na semana 24

com OCA 5mg a 10mg em comparação com placebo, mas não com OCA 1mg a 3mg.⁽¹⁶⁾ Como visto em estudos na colangite biliar primária, o evento adverso mais comum foi o prurido relacionado à dose (leve a moderado dependente da dose).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Na verdade, não existe um tratamento cirúrgico para a CEP, visto ser uma doença que cursa com múltiplas estenoses intra-hepáticas bilaterais e não reparáveis por cirurgia.

O transplante hepático é o único tratamento curativo e está indicado naqueles pacientes com MELD maior que 15, com insuficiência hepática importante, naqueles com colangites de repetição, prurido intratável, hipertensão portal e suas complicações, para o qual em alguns países pode se conseguir pontuação extra nas Câmaras Técnicas. Hoje é largamente aceito que a realização de anastomose bileodigestiva para tratamento das estenoses biliares extra-hepáticas é deletéria para os pacientes com cirrose, preferindo-se a dilatação trans-hepática ou endoscópica para correção das lesões estenosantes dominantes. Os resultados do transplante nos pacientes com CEP são muito bons, sendo relatadas sobrevida de 90% a 95% em um ano e de 80% a 85% em cinco anos. A dificuldade de indicar o transplante no momento certo devido ao pior resultado com doença avançada, risco de morte das complicações da

hipertensão portal e aparecimento de CCA estimulou a criação pela Mayo Clinic de um escore de risco. Neste modelo de avaliação de sobrevida são levados em consideração: idade, nível de bilirrubinas, estágio histológico, hemoglobina e presença de doença inflamatória intestinal. Valores superiores a 4,3 indicam sobrevida de um ano menor que 85% e valores elevados como 7,3 apontam para sobrevida menor de 10%. Este escore de risco pode orientar a indicação, no entanto não é de aceitação mundial para classificar os pacientes em gravidade na fila do transplante, utilizando-se o escore MELD para este fim como em todas as doenças hepáticas. Há, no entanto, situações especiais, como já comentado, em que as complicações da colestase crônica e da estenose biliar (p.ex., colangite de repetição), que podem modificar sobremaneira a qualidade de vida e até mesmo causar risco de vida como a colangite, podem ser utilizadas para conseguir pontuação especial. O transplante intervivos pode ser cogitado para evitar que o paciente chegue ao transplante cadavérico em situação clínica muito ruim, já que na CEP o paciente fica muito grave antes de conseguir uma pontuação alta no escore MELD. A doença pode recidivar após o transplante com cerca de 20% de reaparecimento em cinco anos de evolução, sendo que o impacto desta recorrência necessita ser medido em estudos a longo prazo.

Proctocolectomia em pacientes com RCU e CEP não demonstrou qualquer benefício

na evolução da CEP, devendo ficar restrita às indicações formais na RCU (intratabilidade e tratamento das neoplasias).

O tratamento cirúrgico está indicado para tratamento do CCA. Apenas 20% a 30% dos pacientes se apresentam com doença passível de ressecção R0. Nesses casos a sobrevida de cinco anos é de cerca de 30%. Na verdade, de todos os pacientes com o diagnóstico de CCA apenas 10% a 15% vão apresentar sobrevida de cinco anos. Em geral são cirurgias complexas, exceto no caso de CCA intra-hepático pequeno descoberto em *screening* ou ao acaso, o que é bem raro. A técnica cirúrgica depende da localização (intra-hepático, peri-hilar ou distal), mas qualquer que seja a localização vai demandar uma *expertise* grande do cirurgião hepatobiliar e estes pacientes devem ser encaminhados para centros com grande volume de cirurgia hepatobiliar.⁽¹⁷⁾ Como exemplo, um CCA peri-hilar pode demandar ressecção em bloco do ducto biliar, hepatectomia direita ou esquerda, anastomose hepático-jejunal e linfadenectomia. O comprometimento vascular no hilo hepático (arterial ou venoso) e a doença hepática avançada adjacente à CEP são as principais razões para irressecabilidade.^(17,18)

O transplante cadavérico é contraindicado em nosso país mas alguns relatos com CCA intra-hepático com tumor menor que 2cm em fígado com doença muito avançada tiveram bom resultado com o transplante em outros países. Tumores muito pequenos encontrados incidentalmente durante

o transplante de pacientes com CEP em fase de cirrose também apresentam bons resultados demonstrando estas duas observações de que o tamanho do tumor é de fundamental importância para o resultado. Com o tumor peri-hilar existem diversos protocolos sendo estudados no mundo e se baseiam na quimiorradioterapia pré-transplante e se o tumor permanecer estável durante meses e não houver envolvimento ganglionar e metástases extra-hepáticas, o resultado pode ser bom. Como exemplo, em 2020 o grupo Mayo Clinic⁽¹⁹⁾ publicou sua experiência com 376 pacientes inscritos no protocolo de transplante de CCA entre 1993-2019. Após 14% de desistência por progressão da doença, 237 receberam o transplante. Ao ser listado para o transplante, são atribuídos pontos de exceção

além da pontuação MELD. A meta para o transplante para CCA irressecável é obter margens R0 e resposta (ou seja, nenhum tumor residual no explante). O grupo da Mayo Clinic observou que o CCA peri-hilar associado à CEP abrange uma população distinta de pacientes. Na avaliação pré-operatória para o CCA peri-hilar, 14% dos pacientes apresentaram estadiamento positivo, em contraste com 27% no CCA peri-hilar não associado à CEP, resultando em menores taxas de abandono. Notavelmente, eles encontraram que a sobrevida a longo prazo após transplante é melhor no CCA associado à CEP (74% em cinco anos de sobrevida e 67% em 10 anos) em comparação com CCA de novo (58% e 47%, respectivamente). O mesmo resultado pode ser obtido com transplante com doador vivo.

REFERÊNCIAS

1. Saffioti F, Mavroeidis V. Review of incidence and outcomes of treatment of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterology* 2021 oct 15; 13(10): 1336-1366.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-9.
3. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010;52:571-7.
4. Milkiewicz M, Klak M, Kempinska-Podhorodecka A, et al. Impaired hepatic adaptation to chronic cholestasis induced by primary sclerosing cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:39573.
5. Hohenester S, Wenniger LM, Paulusma CC, et al. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology* 2012;55:173-83.
6. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016;151:660-9.e4.
7. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. International PSC Study Group. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1975-1984.e8 [PMID: 28274849 doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.038]
8. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.

9. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:13.
 10. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-74.
 11. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:970–9795. Rabiee R, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6:29.
 12. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*, 1 (1981), pp. 632-640.
 13. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-80.
 14. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Mar 6;336(10):691-5.
 15. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:549-58.
 16. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:94-101.
 17. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; Aug;17(8):691-9.
 18. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz Dit Busset M, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 72: 364-377.
 19. Azad AI, Rosen CB, Taner T, Heimbach JK, Gores GJ. Selected Patients with Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma (pCCA) Derive Long-Term Benefit from Liver Transplantation. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33121179 doi: 10.3390/cancers12113157] 117.
-

Suporte avançado de oxigenoterapia e medidas de resgate em ventilação mecânica invasiva na COVID-19

Advanced oxygen therapy support and rescue measures in invasive mechanical ventilation in COVID-19

Luciana Tagliari

Supervisora Médica de Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Copa D'Or

Saulo Beiler

Gerente Médico das Terapias Intensivas do Hospital Copa D'Or
Rotina Médico da UTI 5B do Hospital Copa Star

Correspondência

Luciana Tagliari

Hospital Copa D'Or

Rua Figueiredo de Magalhães, 875 - Copacabana

Rio de Janeiro-RJ CEP 22031-011

E-mail: luciana.tagliari@rededor.com.br

RESUMO

A elevada mortalidade e o tempo prolongado de ventilação mecânica observado nos pacientes com COVID-19 exigiram a implementação de métodos não invasivos de oxigenoterapia e otimização no manejo da ventilação invasiva para o tratamento da hipoxemia refratária e redução de mortalidade.

Palavras-chave: Oxigenoterapia; ventilação mecânica invasiva; COVID-19; ventilação não invasiva; cateter nasal de alto fluxo de oxigênio; posição prona

ABSTRACT

The high mortality rate and the prolonged time of invasive mechanical ventilation observed in COVID-19 required the implementation of advanced non-invasive methods of oxygen therapy and improvement in invasive ventilatory management for the treatment of refractory hypoxemia and mortality reduction.

Keywords: Oxygen therapy; invasive mechanical ventilation; COVID-19; non-invasive ventilation; high flow nasal cannula; prone position

INTRODUÇÃO

A pandemia do coronavírus, representada na sua gravidade pela pneumonia viral e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), desafiou tanto a capacidade dos sistemas de saúde como os profissionais de saúde em razão do contraste da apresentação da SDRA por outras causas. Além da cascata inflamatória e do dano alveolar difuso, a SDRA é acompanhada de trombose microvascular e de uma evolução temporal imprevisível.

Experiência com o espectro das diversas estratégias de suporte ventilatório foi crucial no manejo da SDRA para evitar lesão pulmonar secundária e na melhora dos desfechos clínicos.

Após mais de dois anos de pandemia, esse artigo visa compartilhar a curva de aprendizado do suporte avançado de oxigenoterapia e o conhecimento de modalidades de resgate em ventilação mecânica invasiva para redução de trabalho respiratório e para melhora de oxigenação.

Estudos observacionais reportaram alta mortalidade em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva. Tal evidência instigou a preocupação em evitar a intubação precoce e ventilação mecânica. Também houve a preocupação no sentido de que pacientes com insuficiência respiratória aguda em ventilação espontânea pudessem gerar autoinjúria pulmonar (P-SILI – *patient self-inflicted lung injury*), devido ao alto *drive* respiratório e por variações de pressão transpulmonar.

Portanto, uma abordagem com métodos que proporcionassem suporte ventilatório não invasivo ao mesmo tempo que limitassem a P-SILI e que evitassem a intubação e ventilação mecânica tem sido recomendada. Dentro desse cenário, o uso de ventilação não invasiva (VNI) e de cateter nasal de alto fluxo de oxigênio (CNAF) ganhou novas perspectivas.

CNAF

A oferta de oxigênio em alto fluxo, através de cânula nasal, pode auxiliar no tratamento da doença, haja vista que a técnica pode ofertar oxigênio a 100%, ao passo que reduz o espaço morto com consequente redução de carga de trabalho. Como resultado, observa-se redução da necessidade de intubação endotraqueal e risco de escalonar terapia em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica.^(1,2)

Há evidência de estudo clínico randomizado a favor da superioridade de CNAF

versus terapia de oxigênio convencional em baixo fluxo para evitar intubação endotraqueal em pacientes com COVID-19 (incidência de intubação de 34% no grupo CNAF *versus* 51% no grupo oxigênio convencional em baixo fluxo para COVID-19 severo), além de proporcionar menor tempo para recuperação clínica (11 dias *versus* 14 dias).⁽²⁾

Quando comparado CNAF *versus* ventilação mecânica invasiva precoce na COVID-19, percebe-se que a utilização de CNAF pode levar a um aumento em dias livres de ventilação mecânica e redução de tempo de permanência em unidade de tratamento intensivo (UTI) (diferença média de 8,2 dias a menos de internação em UTI).⁽³⁾

Trabalhos associando posição prona e CNAF também foram promissores em evitar intubação endotraqueal. O uso de posição prona em pacientes acordados com CNAF segue o racional de que o CNAF sozinho pode ser insuficiente para corrigir a hipoxemia secundária a *shunt* intrapulmonar e alteração na relação ventilação/perfusão (V/Q). Nesse contexto, a prona poderia contribuir com a redução do risco de P-SILI por promover uma distribuição mais homogênea da ventilação enquanto melhora oxigenação e alteração V/Q.⁽⁴⁻⁶⁾

Atenção e cuidado na seleção do paciente submetido a CNAF provavelmente sejam a chave do sucesso, entendendo que pacientes imunossuprimidos, com escore SOFA (avaliação sequencial de falência orgânica) mais elevados (≥ 6), lactato alterado e com

comorbidades têm maior probabilidade de falha ao método. Além disso, vale ressaltar maior mortalidade em pacientes com falha à terapêutica.^(7,8)

VNI

Historicamente, a VNI tem papel de importância no manejo da falência respiratória crônica, contudo seu uso na falência respiratória aguda hipoxêmica é questionável. A VNI é frequentemente evitada na SDRA grave pela associação do risco de falência ao método com pior prognóstico.^(1,9,10)

Na COVID-19, dados relativos à eficácia e à segurança da VNI ainda são limitados.

Uma coorte prospectiva de Nova York encontrou uma falha maior que 60% a métodos não invasivos (CNAF, VNI e máscara não reinalante).⁽¹¹⁾

Coppadoro e colaboradores conduziram um estudo observacional para avaliar a eficácia da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) oferecido em Helmet (dispositivo de interface da ventilação que recobre por completo a cabeça do paciente submetido à VNI) para pacientes COVID-19 nos quais falhou a oxigenoterapia padrão. O grupo Helmet CPAP obteve sucesso em 69% dos pacientes com plano de terapia completa e 28% dos pacientes com ordem de não intubação. A estratégia foi associada à melhora significativa de oxigenação (aumento de relação PaO₂/FiO₂ em 100) e redução de frequência respiratória (28 para 24 ipm).⁽¹²⁾

O HENIVOT trial randomizou 110 pacientes com insuficiência respiratória moderada ou grave por COVID-19 (PaO₂/FiO₂ < 200) a VNI com Helmet (PEEP – pressão positiva no final da expiração – de 10 a 12cm H₂O e pressão de suporte de 10-12cm H₂O) *versus* CNAF. Realizado em quatro UTIs da Itália, esse estudo não mostrou diferença significativa no número de dias livres de suporte ventilatório e mortalidade entre os métodos, porém a taxa de intubação endotraqueal e os dias livres de ventilação mecânica invasiva (VMI) em 28 dias foram significativamente menores no grupo de VNI.⁽¹³⁾

Em um editorial focado no assunto, Ing e colaboradores fazem a distinção entre SDRA típica e SDRA atípica. Nos pacientes com a variante atípica (baixa elastância, baixo peso do pulmão na tomografia computadorizada do tórax e parênquima pulmonar aerado), o uso do Helmet CPAP pode ser seguro e efetivo. Entretanto, monitoramento contínuo deve atentar para sinais de excessivo trabalho respiratório ou desenvolvimento de SDRA típica. Nesse momento, deve-se instituir a ventilação mecânica invasiva.⁽¹⁴⁾

Idealmente, o uso da VNI deve ser aliado a estratégias para minimizar P-SILI e lesão induzida pela ventilação (VILI) tais como: a utilização de volumes correntes baixos, monitoração de volume-minuto menores que 10L/min, controle de *driving pressure* (força motriz), que se trata numericamente da diferença entre pressão de *plateau* e PEEP e foi o índice que, em estudos, refletiu

melhor a capacidade funcional do pulmão, objetivando ventilação protetora.

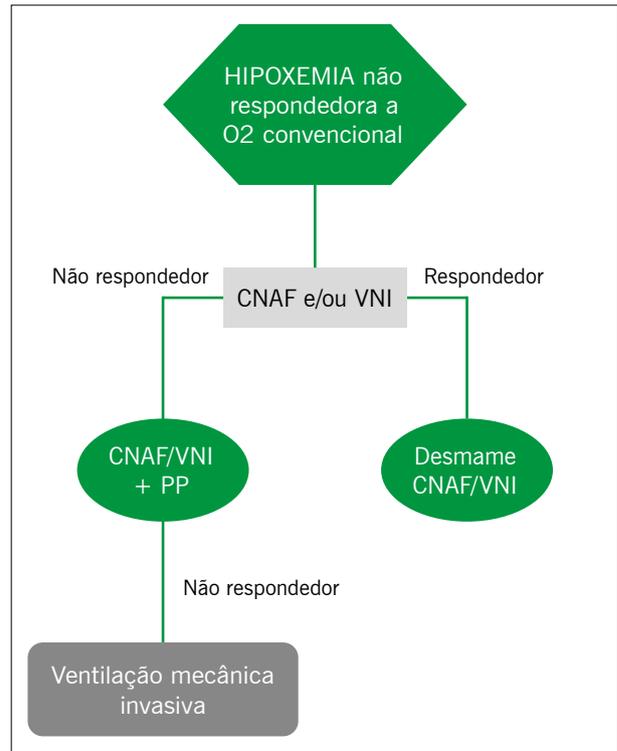
Em paralelo, uma monitoração intensiva para evitar intubação tardia e complicações relacionadas à falha do método é mandatória.^(15,17)

Literatura mais recente tem trazido um esforço em guiar as tomadas de decisões. Liu e colaboradores conduziram um estudo observacional multicêntrico retrospectivo, envolvendo 652 pacientes, com o propósito de desenvolver um nomograma que poderia prever a probabilidade de falência a métodos não invasivos incluindo idade, comorbidades, escore da escala de coma de Glasgow (GCS), ROX index e uso de vasopressor no primeiro dia de uso de método não invasivo.⁽¹⁶⁾

Os métodos não invasivos CNAF e VNI podem promover melhora na oxigenação e na saturação periférica, redução do trabalho respiratório e significativa redução na taxa de intubação quando aplicados com critérios de segurança, de maneira apropriada e com monitoração apropriada. Contudo, mais estudos randomizados e controlados precisam ser desenvolvidos para que tenhamos uma evidência robusta para utilização (Algoritmo 1).

VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA E ESTRATÉGIAS DE RESGATE

A SDRA por COVID-19 é caracterizada pela apresentação de dois principais fenótipos distintos (Tabela 1):



Algoritmo 1

CNAF: inicie fluxo em 30L/min e aumente até 60L/min conforme tolerância do paciente. Titule FiO₂ para SpO₂ > 93% ou PaO₂ ≥ 60 mmHg e T° 31-37°C conforme conforto do paciente; VNI/CPAP: interface em Helmet, máscara facial ou orofacial, vigie volume-minuto < 10L, evite autoinjúria; PP (posição prona ou autoprona): pode ser tentada com O₂ convencional, CNAF e VNI. Posicione monitoração no dorso do paciente, evite lesões por pressão, mantenha o maior tempo tolerado.

1. Tipo L (*low*) reconhecido por baixos valores de elastância, relação ventilação/perfusão, peso pulmonar e recrutabilidade.
2. Tipo H (*high*) reconhecido por altos valores de elastância, *shunt* direita-esquerda, peso pulmonar e recrutabilidade, mais consistentemente semelhante à SDRA típica.

Tabela 1

Principais fenótipos da COVID-19

| FENÓTIPO L | FENÓTIPO H |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Imagem tomográfica vidro fosco, poucas áreas alveolares para recrutamento | <ul style="list-style-type: none">• Consolidações, áreas de atelectasia não homogeneamente distribuídas |
| <ul style="list-style-type: none">• Alta complacência | <ul style="list-style-type: none">• Baixa complacência |
| <ul style="list-style-type: none">• PEEP alta pode causar dano• Baixa relação V/Q | <ul style="list-style-type: none">• PEEP alta pode ser benéfica• <i>Shunt</i> direita-esquerda |
| <ul style="list-style-type: none">• Prona melhora relação V/Q | <ul style="list-style-type: none">• Prona melhora relação V/Q e pode recrutar áreas de colapso |

As diferentes características demandam estratégias ventilatórias diferentes e o manejo deve levar em consideração as características individuais, não somente a troca gasosa. Como também a possibilidade de o paciente com fenótipo L inicial progredir com transição para o fenótipo H durante evolução da doença.⁽¹⁸⁾

Embasados na evidência clínica de SDRA de apresentação típica, há recomendação de ventilar de forma protetora, com volumes correntes limitados ($\leq 6\text{mL/kg}$ de peso predito), pressões limitadas (pressão de platô ≤ 30), respeitando *driving pressure* (idealmente < 14).⁽¹⁸⁾

Devido à intensa resposta inflamatória comum à COVID-19, os pacientes apresentam maior probabilidade de desenvolver lesão induzida pela ventilação mecânica, portanto, mesmo aqueles pacientes com baixas pressões de platô, provavelmente, se beneficiem de ventilação protetora.⁽¹⁸⁾

Gattinoni e colaboradores recomendaram o uso de volumes correntes maiores que 6mL/kg para pacientes com fenótipos de boa complacência e hipercapnia. Contudo, devido a esse potencial de lesão, recomenda-se ajuste de volume-minuto com frequência respiratória, relação I:E, redução de espaço morto com retirada de filtros e conexões desnecessárias e tolerância de certo grau de hipercapnia permissiva que não imponha acidose grave ou instabilidade hemodinâmica.^(18,19)

A heterogeneidade clínica e biológica da SDRA da COVID-19 contribui substancialmente na complexidade do manejo da síndrome e é clinicamente relevante nas diferentes respostas aos tratamentos como PEEP e recrutamento.⁽²⁰⁾

A seleção de PEEP em COVID-19 é desafiadora. Escolher altos valores de PEEP em pacientes com complacência preservada pode adicionar estresse e tensão, alteração de perfusão pulmonar e da hemodinâmica.⁽²⁰⁾

É de extrema relevância salientar que a melhora da oxigenação com aumento de PEEP não necessariamente reflete recrutabilidade; atenção deve ser dada ao aumento da *driving pressure*, espaço morto e redução de complacência durante a utilização dessa estratégia.^(20,21)

Há aqueles que respondem com melhora da oxigenação a manobras de resgate com recrutamento alveolar e titulação de PEEP decremental, como já evidenciavam trabalhos em SDRA por causas tradicionais. Entretanto, o uso de altos valores de PEEP associados ou não a manobras de recrutamento não mudam mortalidade.^(21,22,23)

Outra estratégia que ganhou foco como terapia de resgate da hipoxemia grave foi o modo ventilatório não convencional APRV (*airway pressure release ventilation* – ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas) no método TCAV (*time controlled adaptative ventilation* – ventilação adaptativa controlada por tempo).

Esse método utiliza tempos estendidos de alta pressão de *plateau* em combinação com períodos curtos de liberação parcial de pressão, além do controle para término de liberação em 75% do pico de fluxo expiratório, evitando colapso e instabilidade alveolar. O resultante da estratégia é a máxima abertura alveolar ao longo de tempo.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Aliado à posição prona, o método traduz uma técnica de recrutamento alveolar por tempo com melhora da oxigenação enquanto mantém volumes correntes protetores e *driving pressure* segura.

A melhor evidência de medidas de resgate da SDRA consiste no uso de ventilação em posição prona. Essa estratégia, amplamente difundida previamente, ganhou aprimoramento da técnica durante a pandemia.^(27,28)

A utilização de óxido nítrico ganhou mais espaço ao considerar a fisiopatologia de *shunt*, alteração relação V/Q e possibilidade de melhora da performance do ventrículo direito por atuar na vasodilatação da artéria pulmonar, principalmente em casos em que exista hipertensão arterial pulmonar associada a lesão pulmonar aguda. Porém, a prática mostrou somente pequeno aumento na oxigenação e efeito incerto na mortalidade.⁽²⁹⁾

CONCLUSÃO

Embora muitos aspectos da SDRA da COVID-19 sejam similares à SDRA por outras causas, a hipoxemia com complacência pulmonar normal, o mínimo colapso pulmonar e a hipoxemia expressiva são distintos em alguns casos de COVID-19 e requerem estratégias ventilatórias diferentes. Métodos não invasivos de suporte ventilatório parecem promissores.

O papel da fisiopatologia e o reconhecimento da doença têm implicação no manejo e na tomada das decisões.⁽²⁰⁾

A experiência dos centros e compartilhamento de evidências são fundamentais para as melhores práticas e redução de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Liaqat A et al. Evidence-based mechanical ventilatory strategies in ARDS. *J Clin Med* 2022, 11,319. doi: 10.3390/jcm11020319
2. Ospina-Tascón GA et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19. *JAMA*. 2021; 326(21):2161-2171. DOI: 10.1001/jama.2021.20714
3. Mellado-Artigas R et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care* 2021, 25:58. doi: 10.1186/s13054-021-03469-w.
4. Xu Q et al. Early awake prone position combined with High-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Critical Care* 2020, 24:250. doi: 10.1186/s13054-020-02991-7.
5. Esperatti M et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Critical Care* 2022, 26:16. doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.
6. Tu G-W et al. Prone positioning in high-flow nasal cannula for COVID-19 patients with severe hypoxemia: a pilot study. *Ann Transl Med* 2020; 8(9):598. doi: 10.21037/atm-20-3005.
7. Garner O et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respiratory Medicine* 185(2021)106474. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106474.
8. Baek AR et al. Late failure of high flow nasal cannula may be associated with high mortality in COVID-19 patients: A multicenter retrospective study in the republic of Korea. *J Pers Med*. 2021, 11, 989. doi: 10.3390/jpm11100989
9. Cabrini L et al. A noninvasive ventilation and survival in acute care settings: A comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2015, 43, 880-888. doi: 10.1097/CCM.0000000000000819
10. Schnell D et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: Trends in use and outcomes. *Intensive Care Med*. 2014, 40, 582-591. doi: 10.1007/s00134-014-3222-y.
11. Cummings MJ et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
12. Coppadoro A et al. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Crit Care*. 2021;25:80. DOI: 10.1186/s13054-021-03502-y
13. Grieco DL et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 325, 1731-1743 doi: 10.1001/jama.2021.4682.
14. Ing RJ et al. Role of helmet delivered noninvasive pressure support ventilation in COVID-19 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34:2575-9. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.060.
15. Sullivan ZP et al. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: When, for whom, and how? *Journal of Intensive Care* 2022, 10:3. doi: 10.1186/s40560-021-00593-1.
16. Liu L et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e166-74. doi:10.1016/S2589-7500(20)30316-2.
17. Carteaux G et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med*. 2016;44:282-90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379.
18. Fan E et al. COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020;8:816-21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
19. Gattinoni L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020 46;46(6):1099-1102 doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

20. Cronin JN et al. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Experimental Physiology* 2021;1-11. doi: 10.1113/EP089400.
 21. Sang L et al. Lung recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-10-Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. *Frontier in Medicine* 2021 7, 1098. doi: 10.3389/fmed.2020.603943.
 22. Kacmarek RM et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2016;44(1):32-42 doi: 10.1097/CCM.0000000000001383.
 23. Ball L et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine Experimental* 2020,8 (1):39. doi: 10.1186/s40635-020-00322-2.
 24. Habashi NM et al. Functional Pathophysiology of SARS-CoV-2 Induced Acute Lung Injury and Clinical Implications. *Journal of Applied physiology* 130(3), 877-891,2021. doi: 10.1152/jappphysiol.00742.2020.
 25. Mahmoud O et al. Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021, 36(10) 1194-1200. doi: 10.1177/088850666211030889.
 26. Kollisch-Singule M et al. The time-controlled adaptative ventilation protocol: mechanistic approach to reducing ventilator-induced lung injury. *Eur Resp Ver* 2019;28;180126. doi: 10.1183/16000617.0126-2018.
 27. Guérin et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2013, 368(23),2159-2168. doi: .1056/NEJMoa1214103.
 28. Beitler JR et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 40:332-341,2014. doi: 10.1007/s00134-013-3194-3.
 29. Prakash A et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021 may-jun; 53(3):236-243. doi: 10.4103/ijp.ijp_382_21.
-

Ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica: definição e indicações

Endoscopic ultrasound: definition and indications

Olivia Barberi Luna

Diploma em Ecoendoscopia pela Universidade de Marseille, França

Especialização em Ecoendoscopia pela Clínica Jean Mermoz, Lyon, França

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED)

Membro da Sociedade Francesa de Gastroenterologia (SNFGE)

Coordenadora de Ecoendoscopia do Hospital São Vicente de Paulo

Médica endoscopista da Clínica Endoview

Médica endoscopista da Clínica Echoendo

Correspondência

Olivia Barberi Luna

Endereço: Rua Dr. Satamini 333, Tijuca

Rio de Janeiro - RJ CEP: 20270-233

E-mail: draoliviabluna@gmail.com

RESUMO

A ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica combina endoscopia com ultrassonografia, gerando uma imagem ecográfica intraluminal de alta resolução. Seu uso diagnóstico e terapêutico tem avançado rapidamente, permitindo identificar e tratar uma ampla variedade de doenças gastrointestinais, hepatobiliares, pancreáticas e mediastinais. Diretrizes americanas e europeias incluem como indicações para a ecoendoscopia a avaliação de malignidades do trato gastrointestinal superior, adenopatias mediastinais, lesões pancreáticas, tumores subepiteliais. O objetivo desta revisão é fornecer as indicações e princípios da ecoendoscopia.

Palavras-chave: ultrassonografia endoscópica; ecoendoscopia; punção aspirativa ecoguiada; biópsia ecoguiada; cistos pancreáticos; doenças pancreáticas; adenopatias mediastinais; tumores subepiteliais.

ABSTRACT

Endoscopic ultrasound combines endoscopy with ultrasound allowing a high resolution intraluminal ultrasound imaging. Its diagnostic and therapeutic use has advanced rapidly, allowing the identification and treatment of a wide variety of gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic and mediastinal diseases. American and european guidelines include as indications for endoscopic ultrasound the evaluation of malignancies of the gastrointestinal tract, mediastinal adenopathies, pancreatic lesions and subepithelial tumors. The objective of this review is to provide the indications and principles of Endoscopic Ultrasound.

Keywords: Endoscopic ultrasonography; Endoscopy ultrasound-guided fine needle aspiration; fine needle biopsy; pancreatic cysts; pancreatic diseases; mediastinal adenopathy; subepithelial tumors.

INTRODUÇÃO

Ecoendoscopia é um método que combina imagens de ecografia com endoscopia. Um transdutor de ultrassom de alta frequência presente na ponta do endoscópio permite a criação de imagens da parede do trato gastrointestinal e de órgãos vizinhos.^(1,2) Tais imagens são de alta qualidade devido a proximidade do transdutor de ultrassom à área de interesse.

Esta técnica de imagem possui o mais alto poder de resolução atualmente disponível para o estudo da parede do tubo digestório e dos órgãos localizados ao contato desta. Mas é importante ressaltar que a qualidade de seus resultados é diretamente dependente da experiência do operador e do material utilizado.

Existem basicamente três tipos de equipamentos: o ecoendoscópico setorial ou linear, o ecoendoscópico radial e as minisondas (Figuras 1 e 2).

INDICAÇÕES

1. Avaliação de lesões císticas do pâncreas

As neoplasias císticas do pâncreas têm sido detectadas com mais frequência devido aos avanços da tecnologia radiológica.⁽³⁾ São geralmente achados incidentais, detectados em cerca de 13,5% em exames de imagem.⁽⁵⁾

Estas lesões císticas pancreáticas são divididas em pseudocistos e neoplasias císticas. Estas últimas incluem o cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso, tumor intraductal papilífero mucinoso, cistadenocarcinoma mucinoso e neoplasia sólida pseudopapilar.^(3,4,5,6)

A ecoendoscopia promove imagens de alta resolução em tempo real das lesões císticas pancreáticas, permitindo a avaliação de características dos cistos como tamanho, espessura de sua parede, presença

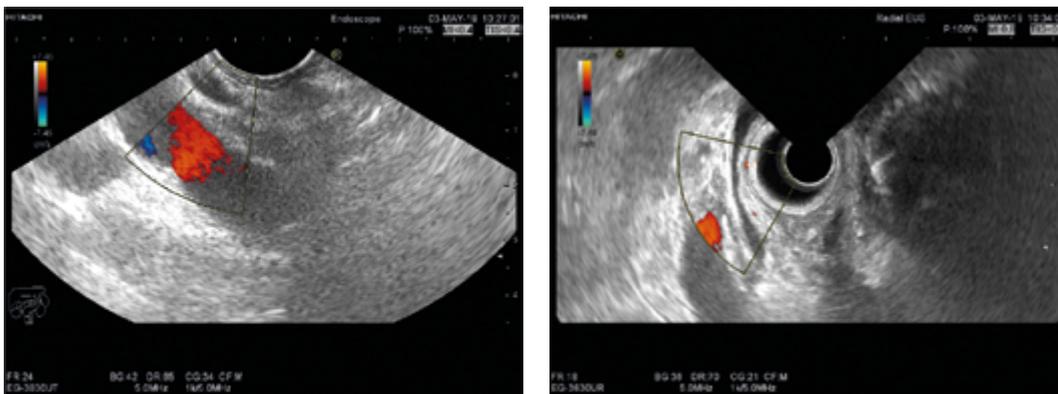
ou não de septos ou nódulos intracísticos e de comunicação ductal.⁽³⁾ Além disso, mediante este exame pode-se realizar a punção aspirativa da lesão com agulha, que colhe o líquido para análise citológica e bioquímica, assim como a dosagem de marcadores tumorais.

1.1. Cistoadenoma seroso

O cistoadenoma seroso é considerado lesão benigna e que afeta mais as mulheres a partir dos 60 anos. Sua localização é mais comum na cabeça do pâncreas (40%). Possui a forma microcística (compartimentos < 20mm, com calcificação central – Figuras 3 e 4) e macrocística (compartimentos > 20mm – Figuras 5 e 6).^(3,6)

À citologia são identificadas células cuboidais e epitélio do tipo seroso. Na análise do líquido geralmente encontra-se o marcador tumoral antígeno carcinoembrionário CEA diminuído (< 5ng/mL).^(3,6)

A cirurgia é indicada nos pacientes com sintoma secundário à compressão extrínseca pela lesão cística. Não há consenso nas



Figuras 1 e 2
Imagem ecográfica com aparelho setorial e com aparelho radial.

diretrizes quanto ao acompanhamento destas lesões através de exames de imagem.⁽⁶⁾

1.2. Cistoadenoma mucinoso

São lesões anecoicas, geralmente uniloculares, localizadas no corpo e na cauda do pâncreas, sem comunicação com ductos pancreáticos, mais comumente em mulheres a partir dos 40 anos.⁽⁶⁾ Possui células produtoras de mucina, com estroma ovariano. É classificado de acordo com grau

de displasia, em baixo grau, grau intermediário, alto grau ou carcinoma invasivo.⁽⁶⁾ Na ecoendoscopia pode apresentar em seu interior uma imagem anecoica com halo hiperecogênico, compatível com muco (Figuras 7, 8, 9 e 10).⁽²¹⁾

O tratamento recomendado é a ressecção cirúrgica. Alguns autores não recomendam a cirurgia se os cistos forem < 3cm. Após ressecção não há necessidade de acompanhamento, exceto se houver câncer invasivo.⁽⁶⁾



| | |
|-----------------------------------|---|
| Microscopia e parecer diagnóstico | Pâncreas CISTADENOMA MUCINOSO FORMA SEROCISTICA Neoplasia epitelial primária na forma cística |
| | - elementos papilares ausentes - revestimento: células cúbicas ou planas livres de alças - núcleos centrais - citoplasma escasso Atividade mitótica: ausente Necrose: ausente |
| Macroscopia | Pâncreas (CABEÇA E COLÓ) Um frasco cujo conteúdo é submetido a centrifugação e inclusão em parafina ("wet-block"). Cassete 1 - 201011292 Todo material é submetido a exame histológico |

Figuras 3 e 4

Imagem ecoendoscópica da lesão serosa microcística e resultado da punção ecoguiada.



| | |
|-----------------------------------|--|
| Microscopia e parecer diagnóstico | Cabeça do pâncreas CISTO SEROSO |
| | - traços células planas livres de alças - núcleos basais - citoplasma muito escasso - elementos papilares não deflectados Atividade mitótica: ausente Necrose: ausente |
| Macroscopia | Cabeça do pâncreas Um frasco designado como "CABEÇA DO PÂNCREAS" cujo conteúdo é submetido a centrifugação e inclusão em parafina ("wet-block"). Cassete 1 - 2010011730 Todo material é submetido a exame histológico |

Figuras 5 e 6

Imagem ecoendoscópica da lesão serosa macrocística e resultado da punção ecoguiada.



| |
|---|
| Microscopia e parecer diagnóstico |
| Corpo do pâncreas Cisto mucinoso - contatos cilíndricos de parede foveolar lúmen de alças - anexo linear - rede vascular - citologia mucinosa - elementos papilares não detectados Atividade mitótica ausente Necrose: ausente Fundo: material mucinoso |
| Macroscopia |
| Corpo do pâncreas Um frasco designado como "1 corpo pâncreas" cujo conteúdo é submetido a centrifugação e inclusão em parafina ("wet-block"). Caso 1 - 201801010. Todo material é submetido a exame histológico. |

Figuras 7 e 8

Imagem ecoendoscópica da lesão mucinosa e resultado da punção ecoguiada.



Figuras 9 e 10

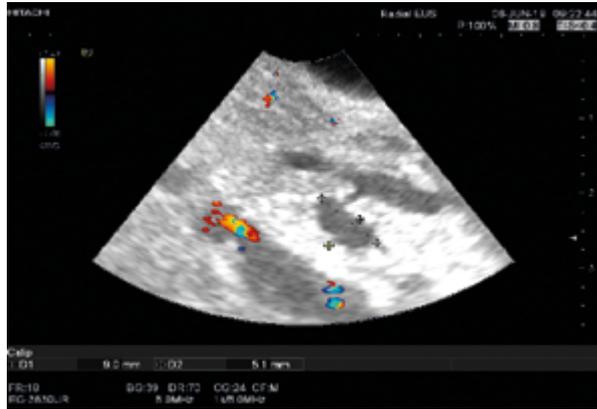
Imagem ecoendoscópica da lesão mucinosa com muco no interior.

1.3. Tumor Intraductal Papilífero Mucinoso do Pâncreas

Os tumores intraductais papilíferos mucinosos do pâncreas (TIPMP) são lesões mucinosas pré-malignas que afetam homens e mulheres na mesma proporção, a partir dos 60 anos. Ocorrem a partir do ducto pancreático principal (TIPMP de canal principal) ou dos ramos secundários (TIPMP de canal secundário), formando projeções papiliformes que crescem em direção à luz ductal, levando à sua dilatação (Figuras 11 e 12).⁽⁶⁾

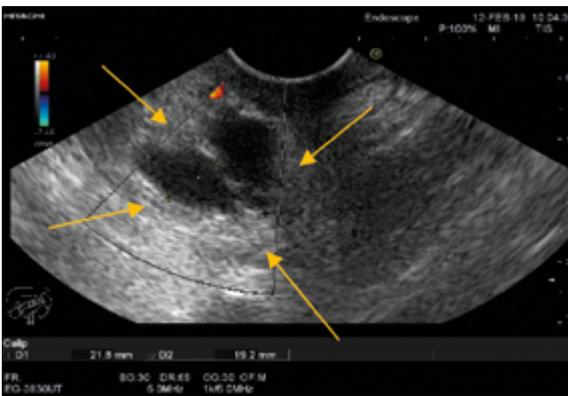
O TIPMP de canal principal possui alto potencial de malignidade e, portanto, indica cirurgia em sua maioria. Possui a forma

localizada (através de uma dilatação > 6mm focal e sem obstrução mecânica) ou a forma difusa (dilatação sem irregularidade na parede, sem obstrução ampular e com a papila aberta – aspecto em “boca de peixe”). Os TIPMP de canal secundário se apresentam como múltiplas dilatações císticas anecoicas, possuem potencial de malignidade menor e, portanto, são avaliados conforme a presença ou não de sinais de alarme como nódulos intracísticos ou dilatação do ducto pancreático principal (Figuras 13, 14, 15 e 16).^(16,21) Existem inúmeros protocolos internacionais de *screening* de TIPMP e a ecoendoscopia se faz presente na maioria deles.⁽¹⁴⁾



Figuras 11 e 12

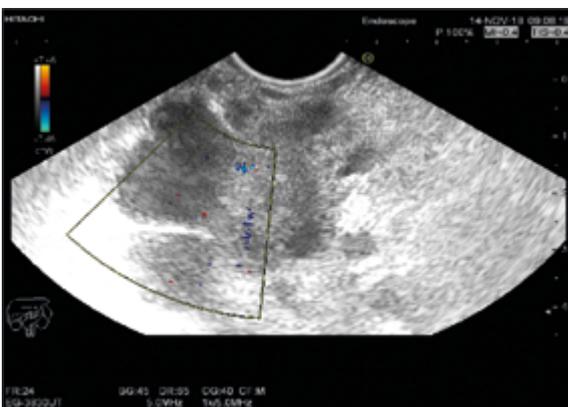
Imagem ecoendoscópica do TIPMP de canal secundário.



| MICRO-HISTOLOGIA | |
|---------------------------------------|--|
| Exame | 2 lesões da cabeça do pâncreas |
| Informações clínicas disponibilizadas | Endoscpia dirigida por ultra-son endoscópico (EUS/EMUS) |
| Microscopia e parecer diagnóstico | <p>Cabeça de pâncreas</p> <p>NEOPLASIA PAPILIFERA MUCINOSA INTRA-DUCTAL DO PÂNCREAS</p> <p>FORMA BORDERLINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - células cilíndicas com algum nuclear leve - citoplasma diminuído e núcleos deslocados - formação papilar presente - atipias nucleares, necrose e desorganização não observadas na amostra (3 campos de grande aumento) - tado mucinoso <p>Nota: examinados cortes histológicos seriados em múltiplos níveis</p> |

Figuras 13 e 14

Lesão cística com comunicação com ducto pancreático secundário e resultado da punção ecoguiada.



| RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA | |
|---------------------------------------|---|
| Informações clínicas disponibilizadas | "IPMN com degeneração" Endoscpia dirigida por ultra-son endoscópico |
| Microscopia e parecer diagnóstico | <p>Corpo do pâncreas</p> <p>ADENOCARCINOMA VILÓTUBULAR SEM DIFERENCIADO</p> <p>Neoplasia epitelial premária de baixo grau histológico</p> <p>Amarelo papilo-tubular e degeneração cística, com componente mucinoso</p> <p>Atipias nucleares atípicas presentes</p> <p>Necrose presente</p> <p>Desorganização leve e focal</p> <p>Nota: quadro histológico favorece origem associada ao IPMN - Neoplasia papilifera intraductal pancreática.</p> |

Figuras 15 e 16

Imagem sólida com dilatação do ducto pancreático principal sugestivo de degeneração maligna de TIPMP e resultado da punção ecoguiada.

Diretrizes referentes ao acompanhamento destas lesões císticas⁽⁶⁻⁹⁾

Fukuoka (revisão 2017)

Estigmas de alto risco (high-risk stigmata): Icterícia obstrutiva; Componente sólido intracístico > 5mm; Ducto pancreático principal > 10 mm.^(6,7)

Características preocupantes (Worrisome features): Cisto > 3cm; Componente sólido intracístico < 5mm; Parede cística espessada; Ducto pancreático principal entre 5 e 9 mm; Mudança abrupta no calibre do ducto pancreático com atrofia pancreática distal; Linfonomegalia; Aumento de CA19.9 sérico; Taxa de crescimento do cisto acima de 5mm em 2 anos.^(6,7)

As lesões císticas que apresentarem estigmas de alto risco são passíveis de tratamento cirúrgico se as condições clínicas do paciente permitirem.

As lesões císticas que apresentarem características preocupantes são acompanhadas segundo os seguintes critérios: Para cistos entre 1cm e 2cm, ressonância magnética ou tomografia computadorizada a cada 6 meses durante 1 ano, seguida de anualmente durante 2 anos.

Para cistos entre 2cm e 3cm, ecoendoscopia em 3 a 6 meses durante 1 ano. Aumentando o intervalo para anualmente com ecoendoscopia e ressonância magnética.

Para cistos > 3cm, ecoendoscopia alternando com ressonância magnética a cada 3 a 6 meses.

Para cistos ressecados cirurgicamente, o acompanhamento é recomendado com exames de imagem duas vezes ao ano em pacientes com história familiar de adenocarcinoma ductal pancreático, margens positivas, subtipo não intestinal. Nos outros casos, é recomendado exames de imagem a cada 6 a 12 meses.^(6,7)

American Gastroenterological Association

Os cistos com menos de 3cm, assintomáticos, sem componente sólido ou ducto pancreático principal sem dilatação, a ressonância magnética é recomendada em 1 ano e a cada 2 anos até completar 5 anos.⁽⁶⁾

Após 5 anos sem alterações nas características das lesões císticas, interromper acompanhamento.⁽⁶⁾

Para os cistos > 3cm, com componente sólido intracístico ou ducto pancreático principal dilatado, recomenda-se realizar a ecoendoscopia. Se ecoendoscopia sem sinais preocupantes, indicada a ressonância magnética a cada 2 anos. Se ecoendoscopia com sinais preocupantes, indicada avaliação cirúrgica.⁽⁶⁾

European guidelines

Para cistos < 4cm, sem sintomas e sem nódulos murais, acompanhamento a cada 6 meses durante 1 ano através da ecoendoscopia e/ou ressonância magnética.^(6,8)

Para cistos < 4cm ou com displasia de baixo grau, acompanhamento com CA19.9 sérico e ecoendoscopia e/ou ressonância

magnética a cada 6 meses no primeiro ano e passando para intervalo anual em caso de estabilidade de doença.^(6,8)

1.4. Pseudocisto pancreático

Os pseudocistos pancreáticos são complicações de pancreatites agudas e crônicas. São coleções líquidas ricas em amilase e enzimas pancreáticas, com uma parede de tecido fibroso que não se caracteriza como epitélio. Possuem comunicação com o ducto pancreático principal, direta ou indiretamente.⁽¹⁰⁾

Na visão ecoendoscópica, se apresentam como lesões anecoicas, com septações e

resíduos no seu interior. A punção ecoguiada permite confirmar o diagnóstico através da amilase elevada, CEA diminuído e citologia (Figuras 17 e 18).

Além de método de diagnóstico, a ecoendoscopia possibilita a realização de drenagem endoscópica como tratamento.

1.5. Tumores com degeneração cística

A neoplasia papilífero-sólida (“Tumor de Frantz”) é rara, acometendo mulheres jovens. Na visão ecoendoscópica são lesões únicas, de limites bem definidos, com degeneração hemorrágica central, dando aspecto de lesão sólido-cística (Figuras 19 e 20).⁽²⁵⁾



| RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA | |
|-----------------------------------|---|
| Informações clínicas | Pseudocisto |
| Identificando | Bexiga dirigida por ultra-son endoscópico |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Cabeça do pâncreas PSEUDOCISTO Área circunscrita Estrutura morfológica - contido organizado / hemorrágico ou de amilo Dentro cavitária Espessura fibrosa Saco de cálcio Microscopia Fotão do citólogo |

Figuras 17 e 18

Imagem ecoendoscópica anecoica com resíduos no interior e resultado da punção ecoguiada.



| RELATÓRIO DE IMUNO-HISTOQUÍMICA | | |
|-----------------------------------|--|-------------------------|
| Painel de Anticorpos | | |
| Cabeça do pâncreas | | |
| Anticorpo | Classe | Intensidade |
| A-67 | 30-5 | positivo - intenso a 2% |
| CK5/6/CK7/CK14 | (CK7) | negativo |
| SP RECEPTOR DE PROGESTERONA | (PR) | positivo - 85% |
| CD117 | G13 | positivo em todo |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Cabeça do pâncreas NEOPLASIA PAPILÍFERO-SÓLIDA O perfil imunohistoquímico, em conjunto com as achadas morfológicas, é consistente com "Tumor de Frantz". Metabolismo: As reações imunohistoquímicas foram realizadas utilizando-se metodologia automatizada (Ventana BenchMark, Roche). Os anticorpos utilizados são prontos para uso com diluição definida pelo fabricante. Os protocolos são pré-definidos individualmente para fabricante do equipamento. Controles positivos são incluídos em cada lâmina individualmente de acordo com o antígeno/anticorpo em análise. | |

Figuras 19 e 20

Imagem ecoendoscópica anecoica com degeneração hemorrágica no interior e resultado da punção ecoguiada.

Os tumores neuroendócrinos podem ser divididos em duas categorias: os funcionantes e os não funcionantes.⁽¹¹⁾ Na ecoendoscopia são lesões hipocogênicas de limites bem definidos, com vascularização exuberante (diagnóstico diferencial com implante secundário de neoplasia renal), podendo apresentar área anecoica no seu interior compatível com degeneração cística (Figuras 21 e 22).

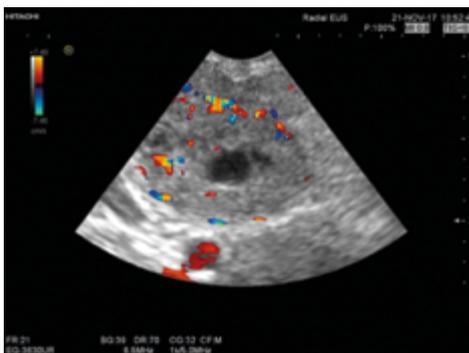
Marcadores tumorais no líquido pancreático

O antígeno carcinoembrionário ou CEA (principalmente se $< 5\text{ng/mL}$) e a glicoproteína CA72.4 possuem sensibilidade e especificidade altas para os cistoadenomas serosos. Enquanto o CEA $> 400\text{ng/mL}$ é bastante sugestivo de lesões mucinosas,^{3,4} o marcador CA19.9 $> 50.000\text{ U/mL}$ possui alta especificidade em diferenciar as lesões mucinosas dos outros cistos. A amilase se encontra geralmente elevada nos cistos inflamatórios (pseudocistos).^(4,8,11)

2. Avaliação das Pancreatites aguda e crônica

A ecoendoscopia é superior quando comparada à ultrassonografia (US) abdominal, pois usa transdutores de alta frequência, permite a visualização de todo o pâncreas e não sofre interferência da interface gasosa intestinal. Sua vantagem frente à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) consiste na visualização não só dos ductos pancreáticos, como também do parênquima da glândula. Além disso, a ecoendoscopia acarreta menor risco de pancreatite aguda (CPRE 6,7% contra 0,5% da ecoendoscopia).⁽⁹⁾

Nos quadros de pancreatite aguda, a ecoendoscopia exerce papel importante no diagnóstico etiológico, principalmente nos casos de pancreatite aguda idiopática, em que não se definiu a etiologia. Estudos mostraram que a ecoendoscopia garante elevada acurácia no diagnóstico de microlitíase, pancreatite crônica inicial, tumores pancreáticos e outras causas de pancreatite



| RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA | |
|--|--|
| Informações clínicas: disponibilizadas | Abdo. sóto-cólico - região de transição corpo-caudal do pâncreas Biotexa dirigida por ultra-son endoscópico |
| Historela e parecer diagnóstico: | Cauda do pâncreas NEOPLASIA DE PADRÃO NEUROENDÓCRINO Neoplasia epitelial primária de baixo grau histológico Arquitet. organizada Atividade mitótica ausente Necrose: ausente Desmoplastia ausente Nota: necessário exame imuno-histoquímico para avaliação de histogênese e atividade proliferativa |

Figuras 21 e 22

Imagem ecoendoscópica com degeneração cística no interior, vascularização exuberante e resultado da punção ecoguiada.

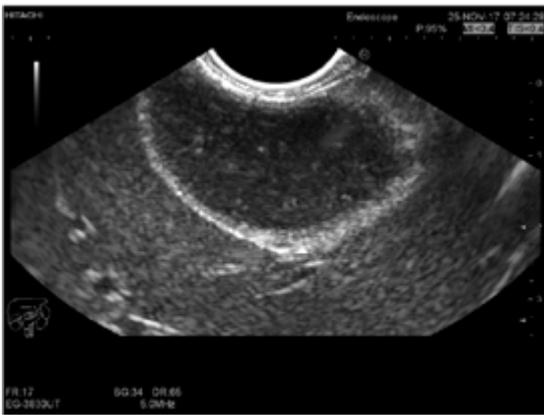
aguda que foram descartadas ou inconclusivas nos outros métodos de imagem.^(13,15)

A principal causa de pancreatite aguda idiopática é a microlitíase (litíase < 3mm de diâmetro)⁽¹²⁾ (Figuras 23 e 24).

A ecoendoscopia avalia com elevada acurácia patologias da vesícula biliar, como

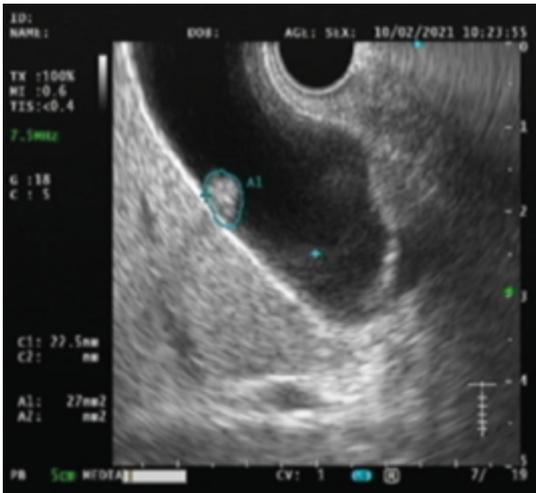
a microlitíase, pólipos, adenomiomatose difusa ou focal e colesterolose (Figuras 25 e 26).

Outra causa de pancreatite aguda idiopática é a coledocolitíase. A ecoendoscopia se torna um método de diagnóstico minimamente invasivo, comparativamente à CPRE⁽¹²⁾ (Figura 27).



Figuras 23 e 24

Imagem ecoendoscópica da vesícula biliar repleta de microlitíase e lama biliar e imagem ecoendoscópica da vesícula biliar com litíase biliar associada a sombra acústica posterior.



Figuras 25 e 26

Imagens ecoendoscópicas de pólipo da vesícula biliar.



Figuras 27

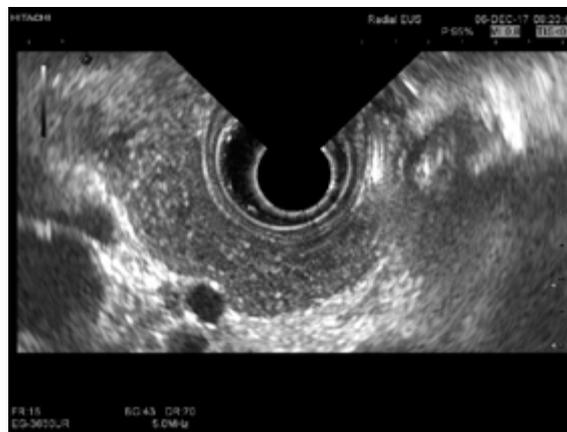
Imagem ecoendoscópica de coledocolitíase.

O diagnóstico de pancreatite crônica inicial ou precoce através da ecoendoscopia é baseado em alterações do parênquima pancreático e em alterações ductais que definem os Critérios de Rosemont.^(12,15,16,29-32)

Segundo os Critérios de Rosemont: os Critérios Major A são os focos hiperecogênicos e/ou cálculos intraductais (com sombra acústica) (Figura 28). O Critério

Major B constitui a lobularidade do parênquima. Os Critérios Minor incluem: cistos, traves hiperecogênicas (significando pontes de fibrose interlobulares), dilatações do ducto pancreático principal (diâmetro > 4,0mm na porção cefálica, > 3,5mm no corpo do pâncreas e > 1,5mm na cauda do pâncreas) e/ou dos ductos secundários (diâmetro > 1,0mm), irregularidades ductais (secundárias a estenoses e dilatações), spots hiperecogênicos (caracterizando áreas de fibrose focal – Figura 29), ducto pancreático principal irregular, lobularidade não contígua, ramos secundários dilatados, áreas hipoeecogênicas (correspondentes a áreas de edema e inflamação), parede ductal hiperecogênica (correspondente à fibrose periductal).^(12,15,16,29-32)

Segundo os critérios citados anteriormente, há o diagnóstico: *Consistente com pancreatite crônica* se 2 Major A; 1 Major A+1 Major B; 1 Major A+ mais que 3 Minor. *Sugestivo de pancreatite crônica*: 1 Major A+



Figuras 28 e 29

Imagens ecoendoscópicas de litíase intraductal e spots hiperecogênicos.

menos que 3 Minor; 1 Major B+ mais que 3 Minor; mais que 5 Minor. *Indeterminado para pancreatite crônica*: 1 Major B+ menos que 3 Minor; entre 2 a 5 Minor. *Normal*: 2 Minor.

Pacientes com pancreatite crônica possuem risco aumentado de neoplasia quando comparados à população com pâncreas normal. O diagnóstico diferencial da pancreatite crônica pseudotumoral com a neoplasia pancreática é difícil. Nestes casos, a punção ecoguiada é usada na diferenciação entre lesões benignas e malignas, com uma acurácia entre 90% e 95%.⁽⁹⁾

A pancreatite crônica autoimune pode envolver o parênquima pancreático e/ou as vias biliares. O diagnóstico envolve histologia, exames de imagem, aumento de IgG4 e resposta ao tratamento com corticoides.⁽¹⁷⁾ Na visão ecoendoscópica, o pâncreas apresenta-se hipoeecogênico, aumentado de volume, com contornos irregulares. O ducto pancreático principal pode apresentar áreas de estenose, sem dilatação a montante, ou espessamento hipoeecogênico de sua parede.

3. Avaliação de lesões sólidas do pâncreas

As neoplasias sólidas do pâncreas podem se originar de células endócrinas ou exócrinas. A ecoendoscopia possui imagens de alta resolução que permitem detectar lesões sólidas focais de até 5mm. No caso de lesões maiores, possibilita o estadiamento das mesmas, como invasão de estruturas vasculares, invasão de órgãos vizinhos, linfadenomegalias suspeitas adjacentes ou à distância, implantes hepáticos secundários e ascite (Figuras 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

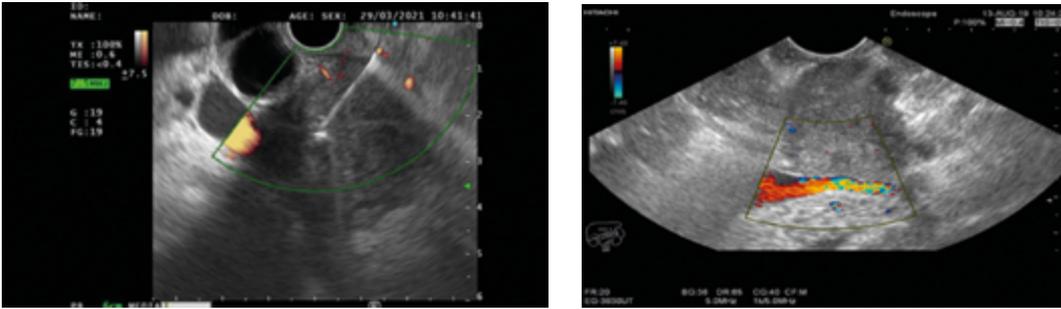
O aspecto ecoendoscópico consiste em lesões hipoeecogênicas, heterogêneas, de contornos irregulares e limites mal definidos. A aquisição de tecido ecoguiada tornou-se método de escolha para o diagnóstico histopatológico. Uma nova geração de agulhas permite obter biópsias adequadas de tecido para avaliação patológica com acuidade acima de 95%. Nestes casos a biópsia por agulha fina ou FNB substituiu a aspiração por agulha fina ou FNA nas lesões sólidas do pâncreas (Figuras 30, 31, 32, 35).⁽¹⁸⁻²²⁾



| RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA | |
|-----------------------------------|---|
| Informações clínicas | Lesão na região caudal do pâncreas |
| diagnósticas | Biópsia dirigida por ultra-son endoscópico |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Células do pâncreas Aspecto citológico sugestivo de CARCINOMA PANCREÁTICO Neoplasia epitelial primária de alto grau histológico Arquitetura microarquitetural no sítio com baixo componente mucinoso Atividade mitótica atípica presente Necrose presente Dermatoplasia accentuada Extensa necrose liquefativa Área liquefida com atividade supurativa Material supurificado Nota: examinados cortes histológicos seriados em múltiplos eixos. |

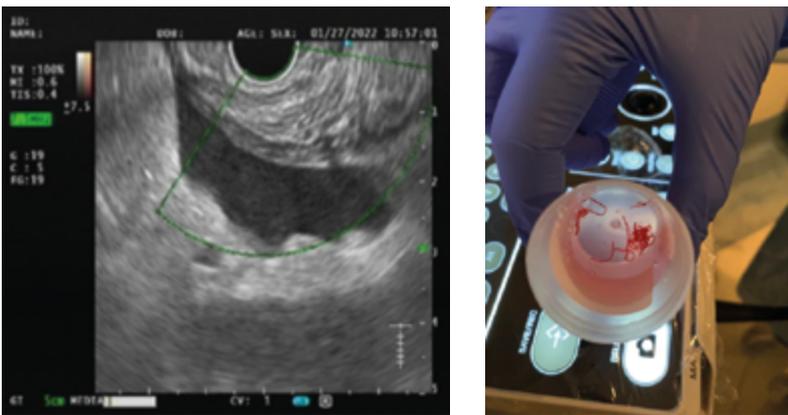
Figuras 30 e 31

Imagens ecoendoscópicas de lesão hipoeecogênica heterogênea, com invasão vascular, prótese metálica no colédoco e agulha de punção na lesão.



Figuras 32 e 33

Imagens ecoendoscópicas de lesão com invasão vascular, ectasia do colédoco, agulha de punção e lesão com invasão vascular.



Figuras 34 e 35

Imagem ecoendoscópica de ascite e material da punção ecoguiada.



| RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA | |
|-----------------------------------|---|
| Informações clínicas disponíveis | 1- Nódulo sólido região caudal do pâncreas, e 2- Nódulo no fígado Biópsias dirigidas por ultra-som endoscópico |
| Microscopia e parecer diagnóstico | 1) Cabeça do pâncreas ADENOCARCINOMA POUCO DIFERENCIADO Neoplasia epitelial de alto grau histológico Arquitetura microtubular, sólida, em disco com componente mucoso Atividade mitótica atípica presente Necrose presente Nota: necessário exame imuno-histoquímico para justificação de histogênese e atividade proliferativa |
| | 2) Fígado ADENOCARCINOMA POUCO DIFERENCIADO METASTÁTICO Análise anatômica e outros aspectos correlacionados: ver acima |

Figuras 36 e 37

Imagem ecoendoscópica de implantes hepáticos secundários e resultado da punção ecoguiada.

Os tumores neuroendócrinos correspondem a 37,5% dos tumores primários pancreáticos não adenocarcinomas.^(28,29) Na visão ecoendoscópica, as lesões neuroendócrinas são hipocogênicas, homogêneas, de limites

regulares e bem definidos, com vascularização exuberante (Figuras 38 e 39). Podem apresentar microcalcificações ou áreas de degeneração cística no seu interior. Sua punção ecoguiada possibilita avaliação através da

imuno-histoquímica, que fornece valores de Ki-67 os quais determinam o tratamento.^(28,29)

4. Estadiamento de tumores do trato digestório

4.1 Lesões epiteliais

O estadiamento de tumores malignos foi uma das primeiras indicações da

ecoendoscopia.⁽²⁾ A ecoendoscopia ocupa um importante papel no estadiamento de neoplasias esôfago-gástricas e retais, principalmente na avaliação de invasão tumoral (Figuras 40,41,42), de linfonodos suspeitos adjacentes e de implantes metastáticos à distância. Possui importante associação no diagnóstico de neoplasias superficiais, o que interfere diretamente no tratamento.⁽²⁾



| RELATÓRIO DE IMUNO-HISTOQUÍMICA | | |
|-----------------------------------|---|------------------------|
| Informações clínicas disponíveis | TNE | |
| Panel de Anticorpos | Cabeça de pâncreas | |
| Antígeno | Anticorpo (titulo) | Resultado |
| SYNTOPIGMA | Positivo | positivo |
| CD56/NEUROMA | Leve | positivo |
| KL67 | 30-5 | positivo - índice a 2% |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Cabeça de pâncreas NEOPLASIA NEUROENDOCRINA BEM DIFERENCIADA O perfil imuno-histoquímico, em conjunto com os achados morfológicos, é consistente com NEOPLASIA NEUROENDOCRINA DE BAIXO GRAU HISTOLÓGICO - GRAU 1 DA OMS. | |

Figuras 38 e 39

Imagem ecoendoscópica de lesão hipocogênica com vascularização exuberante e resultado da punção ecoguiada.



| EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO | |
|-----------------------------------|--|
| Informações clínicas disponíveis | Lesão hiperplásica e infiltrativa em esfago distal e cárdia-realizada punção ecoguiada de cárdia |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Estimago, cárdia ADENOCARCINOMA Infiltrando cárdia e musculatura perimetral em fono de lâmina muscular |

Figuras 40, 41 e 42

Estadiamento de lesão epitelial do cárdia, rompendo a muscular própria e resultado da punção ecoguiada.

4.2 Lesões subepiteliais

As neoplasias subepiteliais são lesões protrusas, recobertas por mucosa semelhante à adjacente, que podem se originar de qualquer camada abaixo do epitélio, da parede esofágica, gástrica ou intestinal.^(23,26,27) Na maioria dos casos, estas lesões são encontradas incidentalmente através da endoscopia digestiva alta (EDA). Recentemente, a taxa de detecção destas lesões tem aumentado, principalmente nas lesões menores, devido ao avanço tecnológico dos aparelhos diagnósticos e a uma crescente atenção no seu rastreamento pelos médicos.

São 3mm a 4mm de parede digestiva separados em nove, sete ou cinco camadas. Sendo assim, a ecoendoscopia possui uma resolução superior a outros métodos de imagem na análise da parede do tubo digestório, possibilitando um diagnóstico mais preciso das lesões subepiteliais e um direcionamento quanto à conduta

terapêutica, que pode variar desde o acompanhamento à ressecção endoscópica ou até à ressecção cirúrgica.

Para a avaliação adequada e o diagnóstico destas lesões, é primordial examinar a camada da parede esofágica, gástrica, duodenal ou retal das quais estas se originam, seu tamanho, suas características ecogênicas e sua vascularização.

1ª camada: corresponde à interface entre o balão e o epitélio.

2ª camada: hipoeecogênica, corresponde à mucosa profunda (leiomioma, pâncreas ectópico, linfoma, tumor neuroendócrino).

3ª camada: hipereecogênica, constitui a submucosa (lipoma), hipoeecogênica (Schwannoma, pâncreas ectópico, linfoma, tumor neuroendócrino) (Figura 44).

4ª camada: hipoeecogênica, corresponde à muscular própria (leiomioma, tumor estromal gastrointestinal - GIST, Schwannoma, linfoma, sarcoma) (Figura 43).



Figuras 43 e 44

Imagem ecoendoscópica de lesão hipoeecogênica localizada e restrita à muscular própria da parede gástrica e lesão hipoeecogênica localizada e restrita à submucosa da parede gástrica.

5ª camada: hiperecogênica, constitui a serosa ou adventícia, dependendo do órgão estudado.

Dentre os tumores mesenquimais, os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são os mais frequentes. São encontrados no estômago em 65% dos casos e no intestino delgado em 25% dos casos. Geralmente são assintomáticos e constituem achados na EDA, porém quando atingem grandes volumes ou ulceram podem apresentar dor abdominal ou sangramento gastrointestinal. À ecoendoscopia, geralmente são lesões homogêneas, mas também podem ser irregulares ou haver ulceração superficial. O aspecto heterogêneo pode corresponder à presença de necrose ou de tecido fibroso. Sinais sugestivos de malignidade incluem: tamanho da lesão, contorno irregular, heterogeneidade, presença de invasão macroscópica de estruturas ou órgãos vizinhos, presença de metástases hepáticas ou de linfadenomegalias. A sensibilidade da ecoendoscopia para detectar malignidade varia entre 80% a 100%.^(23,24,25)

O estudo histológico da lesão é essencial e a punção ecoguiada se torna uma opção minimamente invasiva. O estudo imuno-histoquímico mostra expressão da proteína c-Kit (CD117) em 95% dos casos.

Os lipomas são tumores benignos, constituintes de células adiposas maduras. À ecoendoscopia, são lesões hiperecogênicas, homogêneas, localizadas na camada submucosa. Não é necessário seguimento

endoscópico ou ecoendoscópico. A ressecção local é recomendada quando sintomáticos.

Os abaulamentos visibilizados na EDA convencional podem também representar compressões extrínsecas de órgãos vizinhos, como o lobo esquerdo do fígado, cistos hepáticos, a vesícula biliar, o baço ou vasos perigástricos (Figuras 45 e 46).

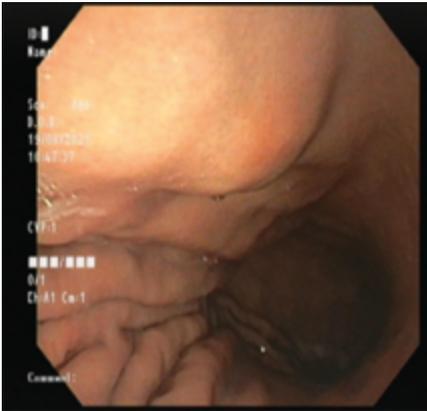
5. Diagnóstico de adenopatias mediastinais e perirretais

As lesões perirretais (Figura 47) e as adenopatias mediastinais são achados encontrados em outros exames de imagem e a ecoendoscopia pode contribuir através da análise da imagem e realização de punção ecoguiada para definição diagnóstica e tratamento (Figura 48).

CONCLUSÃO

A ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica tem se tornado um exame de extrema importância e com destaque cada vez maior nas especialidades clínicas e cirúrgicas.

Mediante tal método é possível identificar e diagnosticar uma variedade de lesões e realizar tratamentos como drenagens de cistos pancreáticos, coledocoduodenoscopia, hepatogastrostomia, ablação de tumores e tatuagem dos mesmos. A ecoendoscopia terapêutica tem avançado e vem criando novas opções de tratamento para diversas patologias.



Figuras 45 e 46

Imagem endoscópica de abaulamento gástrico e imagem ecoendoscópica de compressão extrínseca pelo lobo esquerdo do fígado.



| EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO | |
|---------------------------------------|--|
| Informações clínicas disponibilizadas | Atendimento de Adenocarcinoma de cólon Lesão pré-sacral Biópsia dirigida por ultra-son endoscópico |
| Microscopia e parecer diagnóstico | Sito: PROCESSO INFLAMMATÓRIO CRÔNICO SUPURATIVO Inflamação infiltrativa mononuclear com células plasmocitárias de pequeno tamanho presente de fundo. Focúsculos de DAAR e fungos negativos na amostra (vide nota). Nota: necessário correlacionar com dados clínicos e de imagens para conclusão diagnóstica. Não há indícios morfológicos de malignidade neste material. |
| Macroscopia | Sito: SÍTIO PERISACRAL |

Figuras 47 e 48

Imagem hipocogênica pré-sacral de paciente com história prévia de neoplasia maligna de cólon ressecado e resultado da punção ecoguiada mostrando processo inflamatório sem malignidade.

REFERÊNCIAS

1. Luthra AK et al. Review of current and evolving clinical indications for endoscopic ultrasound. World J Gastrointest Endosc 2016; 8(3):157-164.
2. Mekky MA et al. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: From diagnosis to therapeutic implications. World J Gastroenterol 2014; 20(24):7801-7807.
3. Sun et al. Application of EUS-based techniques in the evaluation of pancreatic cystic neoplasms. Endosc Ultrasound 2021;10:230-40.
4. Maggi et al. Pancreatic cystic neoplasms: What is the most cost-effective follow-up strategy? Endosc Ultrasound 2018;7:319-22.
5. Koo and Ho. The role of EUS-FNA in the evaluation of pancreatic cystic lesions. Endosc Ultrasound 2020;9:71-5.

6. Lanke G et al. Similarities and differences in guidelines for the management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol* 2020;26(11):1128-1141.
7. Tanaka M et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 17(2017):738-753.
8. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
9. Scholten L et al. Pancreatic Cystic Neoplasms: Different types, Different Management, New Guidelines. *Visc Med* 2018;34:173-177.
10. Habashi S et al. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009;15(1):38-47.
11. Puli et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(23):3678-3684.
12. Rizk MK et al. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: A review. *World J Gastroenterol* 2007;13(47):6321-6326.
13. Kotwal V et al. Role of endoscopic ultrasound during hospitalization for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16(39):4888-4891.
14. Kitano M et al. International Consensus guidelines on interventional endoscopy on chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 20(2020):1045-1055.
15. Conwell DL et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas* 2014;43(8):1143-1162.
16. Seicean A. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis: Where are we now? *World J Gastroenterol* 2010;16(34):4253-4263.
17. Okazaki K et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 17(2017):1-6.
18. Marques S et al. The Impact of Recent Advances in Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition on the Management of Pancreatic Cancer. *GE Port J Gastroenterol* 2021;28:185-192.
19. Dumonceau JM et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49:695-714.
20. Dumonceau JM et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011;43:897-909.
21. Kedia P et al. Technical Advances in Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Tissue Acquisition for Pancreatic Cancers: How Can We Get the Best Results with EUS-Guided Fine Needle Aspiration? *Clin Endosc* 2013;46:552-562.
22. Cazacu IM et al. Recent developments in hepatopancreatobiliary EUS: 83rd annual meeting highlights. *Endoscopic Ultrasound* 2019;8.
23. Miettinen et al. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
24. Demetri et al. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. *UpToDate* 2009.
25. Palazzo L et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46(1):88-92.
26. Krinsky et al. Endosonographic characterization of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract. *UpToDate* 2009.

27. Palazzo L et al., Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy* 1997;29(9):850-3.
 28. Roberts PJ et al. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38:S37-8.
 29. Catalano MF et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:1251-1261.
 30. Irisawa A et al. Usefulness of Endoscopic Ultrasound to Diagnose the Severity of Chronic Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42:90-4.
 31. M Barthet et al. Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? *Gut* 1995;36:761-765.
 32. Nelsen et al. Endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic neoplasms-solid and cystic: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7(4): 318-327.
-

Cintilografia com leucócitos marcados para localização de infecção

White blood cell scintigraphy for infection localization

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3}

Thalita Gonçalves do Nascimento Camilo^{2,3}

Isabella Caterina Palazzo^{2,3}

Nilton Lavatori Correa^{2,3}

Marli Pinto Dominici²

Alan Yazaldi Chambi Cotrado^{2,3}

Fernanda Marcelino Oliveira²

Sheila Helena Barbosa Simas²

Maria Martha Sabrá Terra²

Maria Fernanda Rezende³

Wilter dos Santos Ker^{2,3}

José Galvão-Alves^{4,5,6}

1. Universidade Federal Fluminense – Departamento de Radiologia

2. Hospital Pró-Cardíaco

3. Hospital Vitória e Samaritano da Barra

4. Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

5. Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

6. Academia Nacional de Medicina

Correspondência

Claudio Tinoco Mesquita

Hospital Universitário Antônio Pedro

Av. Marquês do Paraná 303, Centro

Niterói - Rio de Janeiro - CEP 24033-900

E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

RESUMO

Introdução: A utilização da medicina nuclear tem apresentado um crescimento exponencial na área das doenças infecciosas e inflamatórias, especialmente em virtude de dois exames: 1) a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) com 18F-FDG (FDG = fluoredesoxiglicose), que permite a avaliação metabólica dos tecidos e células com precisão ímpar, e 2) a cintilografia com leucócitos marcados, que emprega a marcação dos leucócitos do próprio paciente para identificação do sítio infeccioso em câmaras de cintilografia convencionais (SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês *single photon emission computed tomography*). **Objetivos:** revisar as indicações para o uso da cintilografia com leucócitos marcados na localização de processos infecciosos. **Resultados:** As principais indicações para uso da cintilografia com leucócitos marcados são: 1. pesquisa de infecção associada com implantes de materiais protéticos, metálicos ou biológicos como valvas cardíacas protéticas, marcapassos, enxertos vasculares e próteses ortopédicas; 2. osteomielites; 3. endocardite infecciosa; 4. Doença Inflamatória Intestinal; 5. Infecção pós-operatória; e 6. Febre de Origem Obscura e Indeterminada. **Conclusão:** A cintilografia com leucócitos marcados é um exame de grande valia na localização de processos infecciosos, avaliação da sua extensão e acompanhamento da resposta ao tratamento. A medicina nuclear é especialmente útil para detecção de infecções quando os exames de imagens convencionais são limitados ou geram resultados inconclusivos.

Palavras-chave: cintilografia; infecção, leucócitos marcados, febre de origem obscura

ABSTRACT

Introduction: The use of nuclear medicine has shown exponential growth in the area of infectious and inflammatory diseases, especially due to two tests: 1) positron emission tomography (PET) with 18F-FDG (FDG = fluorodeoxyglucose), which allows the metabolic evaluation of tissues and cells with unparalleled precision, and 2) white blood cell scintigraphy, which uses the radiolabeling of the patient's own leukocytes to identify the infectious site in conventional scintigraphy chambers (SPECT, single photon emission computed tomography). **Objectives:** to review the indications for the use of scintigraphy with labeled leukocytes in the localization of infectious processes. **Results:** The main indications for the use of scintigraphy with labeled leukocytes are: 1. investigation of infection associated with implants of prosthetic, metallic or biological materials such as prosthetic heart valves, pacemakers, vascular grafts, and orthopedic prostheses; 2. osteomyelitis; 3. infective endocarditis; 4. Inflammatory Bowel Disease; 5. Postoperative infection; and 6. Fever of unknown origin. **Conclusion:** White Blood Cell Scintigraphy has great value in locating infectious processes, evaluating their extension, and monitoring the response to treatment. Nuclear medicine is especially useful for detecting infections when conventional imaging tests are limited or yielded inconclusive results.

Keywords: scintigraphy; infection, marked leukocytes, fever of obscure origin.

INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza pequenas quantidades de materiais radioativos para realizar exames diagnósticos e tratamentos. Os fármacos empregados na medicina nuclear frequentemente conjugam um elemento radioativo (radionuclídeo) e um ligante que traz a afinidade farmacêutica, sendo o conjunto denominado de radiofármaco. Este uso de fontes radioativas não seladas permite oferecer de modo seletivo radiação a células e tecidos, que de acordo com o tipo de emissão radioativa do radiofármaco pode determinar propriedades diagnósticas ou terapêuticas, com mínima toxicidade. Utilizando radiofármacos com diferentes características fisiológicas, a medicina nuclear é capaz de detectar processos a nível molecular antes de serem observadas alterações estruturais em outros exames de imagem convencionais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A utilização da medicina nuclear tem apresentado um crescimento exponencial na área das doenças infecciosas e inflamatórias, especialmente em virtude de dois exames: 1) a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) com ^{18}F -FDG (FDG = fluoredesoxiglicose), que permite a avaliação metabólica dos tecidos e células com precisão ímpar, e 2) a cintilografia com leucócitos marcados, que emprega a marcação dos leucócitos do próprio paciente para identificação do sítio infeccioso em

câmaras de cintilografia convencionais (SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês *single photon emission computed tomography*).⁽¹⁾ O objetivo deste artigo é abordar o uso da cintilografia com leucócitos marcados na localização de processos infecciosos.

BASES FISIOPATOLÓGICAS PARA USO DOS LEUCÓCITOS NA DETECÇÃO DO PROCESSO INFECCIOSO

A utilização de leucócitos para realizar exames de imagem tem fundamentação no papel central que estas células desempenham nos processos infecciosos. Os neutrófilos são os leucócitos responsáveis pela linha de frente de resposta para combate a grande número de patógenos, em especial às bactérias, tendo um ciclo médio de vida de duas semanas, com uma circulação no sangue periférico de uma semana. Em doenças inflamatórias ou infecciosas, em virtude do estímulo quimiotático ocorre a migração de neutrófilos para o local da inflamação. Utilizando a marcação de neutrófilos com materiais radioativos é possível se observar a localização de processos infecciosos através do acúmulo progressivo dos leucócitos nas áreas de infecção ativa.⁽²⁾ A quimiotaxia em infecções pode ser tão intensa a ponto de levar ao acúmulo de até 10% dos leucócitos circulantes, o que torna o exame bastante sensível para detecção de infecções em sítios em que não haja acúmulo fisiológico do traçador, como coração e tecidos periprotéticos.

ASPECTOS TÉCNICOS PARA MARCAÇÃO DE LEUCÓCITOS

A marcação de leucócitos é um procedimento técnico complexo e laborioso, devendo ser realizada em ambiente estéril por profissionais treinados.⁽³⁾ Requer a manipulação de amostras de sangue que serão reinjetadas no próprio paciente, por isto demanda uma padronização de protocolo e adesão às boas práticas de manipulação de amostras em ambiente estéril. Geralmente o procedimento de marcação dos leucócitos é realizado em uma capela de fluxo de laminar, onde é realizada a separação dos leucócitos através de um gradiente de difusão e a posterior marcação com um radiofármaco de forma a que os leucócitos não percam as suas funções biológicas normais.

Os leucócitos marcados para uso clínico em exames de medicina nuclear empregam cinco grupos distintos de radiofármacos:

- ¹¹¹In-Oxima
- ^{99m}Tc-HMPAO
- ^{99m}Tc-Coloides Estanhosos
- ^{99m}Tc-Anticorpos monoclonais
- ¹⁸F-FDG

Cada um dos radiofármacos tem características específicas, como por exemplo os anticorpos monoclonais que realizam a marcação *in vivo*, sem a necessidade da retirada de sangue e separação da fração leucocitária. Os leucócitos marcados com ¹¹¹In-Oxima são muito úteis para infecções

de baixo grau e, em especial, nas infecções abdominais, pois não têm significativa eliminação pelo trato gastrointestinal. A baixa disponibilidade do ¹¹¹In e o custo mais elevado do radioelemento fazem esta técnica menos utilizada.

Os leucócitos marcados com ¹⁸F-FDG apresentam a vantagem da utilização da câmara de PET-CT para aquisição de imagens, o que confere maior resolução espacial e capacidade de quantificação mais acurada da intensidade de captação, entretanto o exame não é de fácil acesso e a meia-vida curta de duas horas do traçador ¹⁸F impede a realização de imagens de 24 horas. A ausência de captação gastrointestinal e renal e a menor captação cerebral e miocárdica tornam os leucócitos marcados com ¹⁸F-FDG um método de imagem particularmente interessante para a avaliação de doenças infecciosas intra-abdominais, renais, cardíacas e cerebrais. Apesar dos poucos estudos, este traçador tem se mostrado bastante promissor, com elevada sensibilidade e especificidade.⁽⁴⁾

Atualmente, no Brasil, as técnicas mais empregadas para uso clínico de marcação de leucócitos utilizam o radiofármaco ^{99m}Tecnécio, que tem um melhor perfil físico de energia e meia-vida de seis horas e é mais disponível para os serviços de medicina nuclear. Publicações de sociedades e agências internacionais abordam os detalhes técnicos da marcação de leucócitos para os leitores que tiverem interesse.^(3,5)

TÉCNICA DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Antes da realização do exame sempre há um questionamento sobre a utilização de antibióticos e seu efeito na acurácia do exame. Não existe consenso na literatura sobre o efeito da interferência dos antibióticos nos resultados do exame, sendo que de modo geral para os pacientes que estão em uso de antibióticos propomos a suspensão da realização do exame por uma a duas semanas após a retirada da terapia, quando for possível, ou, no caso de resultados duvidosos do estudo em pacientes em uso de antibióticos, a repetição do teste duas semanas depois.⁽⁵⁾ Para estudos de leucócitos marcados com ^{99m}Tc , quando se deseja explorar a possibilidade de infecção abdominal são recomendadas imagens precoces da região (< 60 min) pois atividade intestinal normal é observada em 20% a 30% das crianças em uma hora e 2% a 6% de adultos em três a quatro horas após a injeção do traçador. De acordo com a indicação clínica, imagens de corpo inteiro, planares e, se apropriado, SPECT (ou SPECT/ CT) devem ser realizadas em três a quatro horas e 20–24 horas (imagens tardias). As imagens tardias são úteis para confirmação do acúmulo progressivo dos leucócitos nos sítios de infecção e redução da atividade de fundo. São especialmente úteis nos casos de infecções em dispositivos protéticos e implantados, como marcapassos.⁽⁵⁻⁹⁾

INDICAÇÕES CLÍNICAS

As principais indicações clínicas para a cintilografia com leucócitos marcados estão dispostas na Tabela 1.

A utilização clínica da cintilografia com leucócitos marcados tem se expandido em decorrência do maior número de procedimentos cirúrgicos com implantes de materiais protéticos, metálicos ou biológicos como valvas cardíacas protéticas, marcapassos, enxertos vasculares e próteses ortopédicas. A presença desses materiais estranhos ao organismo dificulta a avaliação acurada dos processos infecciosos pelas técnicas radiológicas tornando o exame com medicina nuclear útil. Em 2015 a Sociedade Europeia de Cardiologia incorporou o PET CT com ^{18}F -FDG e cintilografia com leucócitos marcados no algoritmo de investigação de endocardite infecciosa em próteses e na presença de dispositivos cardiovasculares implantados. Isto se deveu pela acurácia das técnicas nucleares e pela constatação de que a investigação pela ecocardiografia redonda em até 30% de exames inconclusivos nestas situações.⁽²¹⁾ Na Figura 1 temos um exemplo de um caso de endocardite infecciosa em prótese valvar aórtica com hemoculturas positivas para *S. aureus* e ecocardiografia transesofágica inconclusiva.

A infecção em enxertos vasculares tem na cintilografia com leucócitos marcados uma poderosa ferramenta diagnóstica. A maioria dos estudos aponta uma

sensibilidade e especificidade de 90% para a detecção de infecção em próteses vasculares. Algumas condições podem levar a falsos positivos, como trombose intraprotética,

pseudoaneurismas, hematomas e linfoceles; entretanto são casos raros.⁽¹⁹⁾ Na Figura 2 ilustramos um caso de infecção em uma endoprótese de aorta abdominal.

Tabela 1

Indicações para uso da cintilografia com leucócitos marcados

| Condição Clínica | Indicação específica | Características operacionais |
|-----------------------------------|---|--|
| Osteomielite | <ul style="list-style-type: none">• Osteomielite de ossos periféricos• Suspeita de osteomielite• Avaliação de resposta ao tratamento• Espondilodiscite• Infecção de tecidos paravertebrais | Acurácia superior a 90% ^(1,5,10) |
| Infecções em próteses ortopédicas | <ul style="list-style-type: none">• Suspeita de afrouxamento séptico• Avaliação de resposta ao tratamento | Acurácia entre 88% e 98% ⁽¹¹⁾ |
| Doença inflamatória intestinal | <ul style="list-style-type: none">• Avaliação de atividade de doença• Avaliação de resposta ao tratamento• Diagnóstico diferencial entre estenoses inflamatórias e fibróticas | Acurácia superior a 90% ⁽¹²⁾ |
| Endocardite infecciosa | <ul style="list-style-type: none">• Infecção em próteses valvares• Infecção em dispositivos implantáveis como marcapassos, ressincronizadores, desfibriladores e dispositivos de assistência circulatória• Infecção em valvas cardíacas nativas• Diagnóstico diferencial de endocardite marântica• Avaliação de embolia séptica• Avaliação de resposta ao tratamento | Sensibilidade entre 70% a 80% e especificidade entre 80% a 100% ^(6,8,13-15) . Tamanho da vegetação e localização tem impacto significativo no caso de valvas nativas. |
| Infecção pós-operatória | <ul style="list-style-type: none">• Febre de origem indeterminada• Diagnóstico diferencial de suspeita de abscessos e coleções líquidas | Acurácia > 90% ⁽¹⁶⁾ |
| Febre de origem obscura | <ul style="list-style-type: none">• Avaliação de sítio desconhecido de infecção | Sensibilidade de 60% e especificidade de 70% ⁽¹⁷⁾ |
| Infecções de enxertos vasculares | <ul style="list-style-type: none">• Avaliação de infecção em próteses vasculares• Avaliação de resposta ao tratamento | Acurácia superior a 90% ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ |

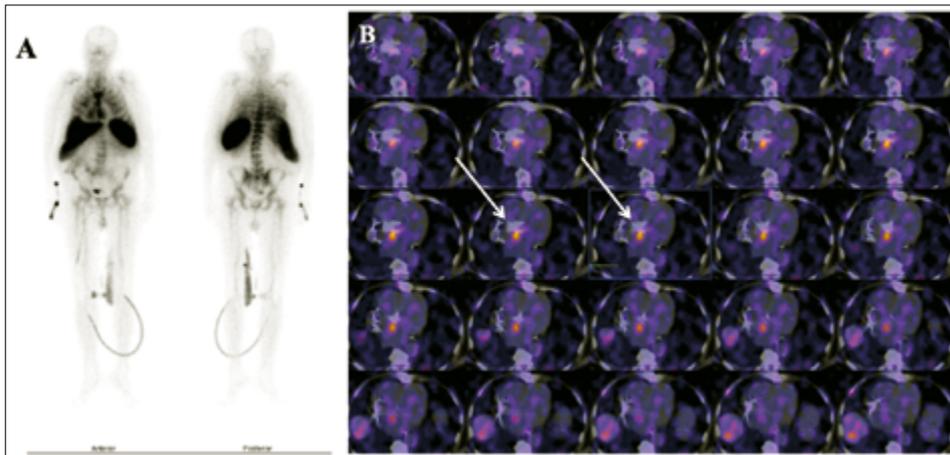


Figura 1

Cintilografia com leucócitos marcados. Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de áreas de interesse que evidenciaram captação do radiotraçador na topografia de prótese valvar aórtica compatível com infecção na prótese valvar aórtica.

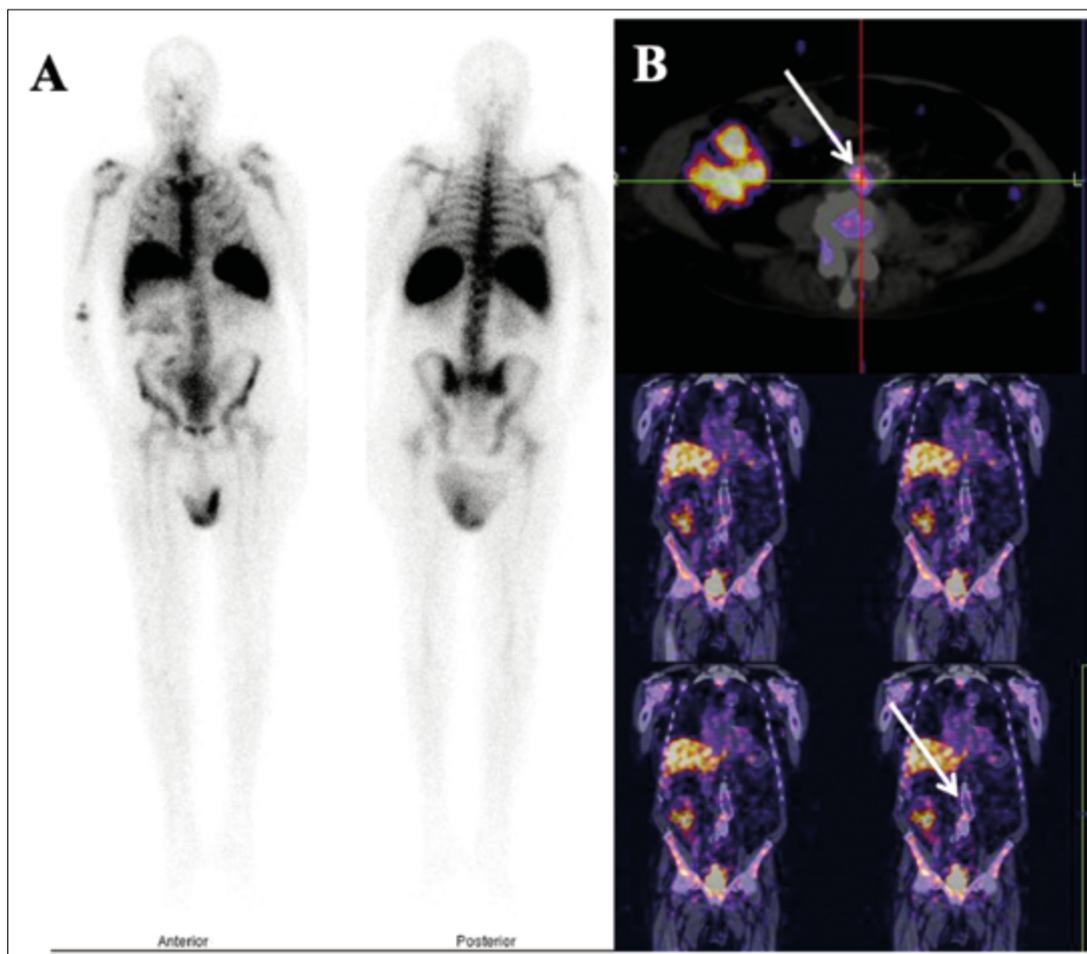


Figura 2

Paciente de 86 anos, com quadro de febre e episódios de bacteremia. Cintilografia com leucócitos marcados com ^{99m}Tc . Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de regiões de interesse demonstrando captação anormal do traçador em topografia de endoprótese de aorta abdominal compatível com processo infeccioso no enxerto.

As infecções pós-operatórias são situações de diagnóstico complexo, com a necessidade de punções de coleções líquidas para confirmação. A utilização da cintilografia com leucócitos marcados auxilia na avaliação do potencial de uma coleção ser infecciosa e no melhor local para a punção. Em casos de localizações de difícil acesso a realização da cintilografia é muito útil, sendo também empregada no acompanhamento da resposta ao tratamento. Na Figura 3 ilustramos um caso de mediastinite após cirurgia cardíaca.

Nas infecções abdominais a cintilografia com leucócitos marcados pode auxiliar em diversas condições, como nas coleções líquidas pancreáticas, suspeitas de abscessos e

mesmo casos de colecistite de difícil diagnóstico. A técnica cintilográfica padrão para o diagnóstico de colecistite em pacientes com ultrassonografia não diagnóstica é a cintilografia das vias biliares, entretanto em casos em que o diagnóstico não está claro ou mesmo em que haja suspeição de outro foco como causa do processo infeccioso a cintilografia com leucócitos marcados tem se mostrado útil.⁽²²⁾ Na Figura 4 podemos observar o caso de um paciente com múltiplas comorbidades em que a suspeição de colecistite litiásica foi evidenciada pelo acúmulo de leucócitos na projeção das paredes da vesícula que foi confirmada no ato operatório.

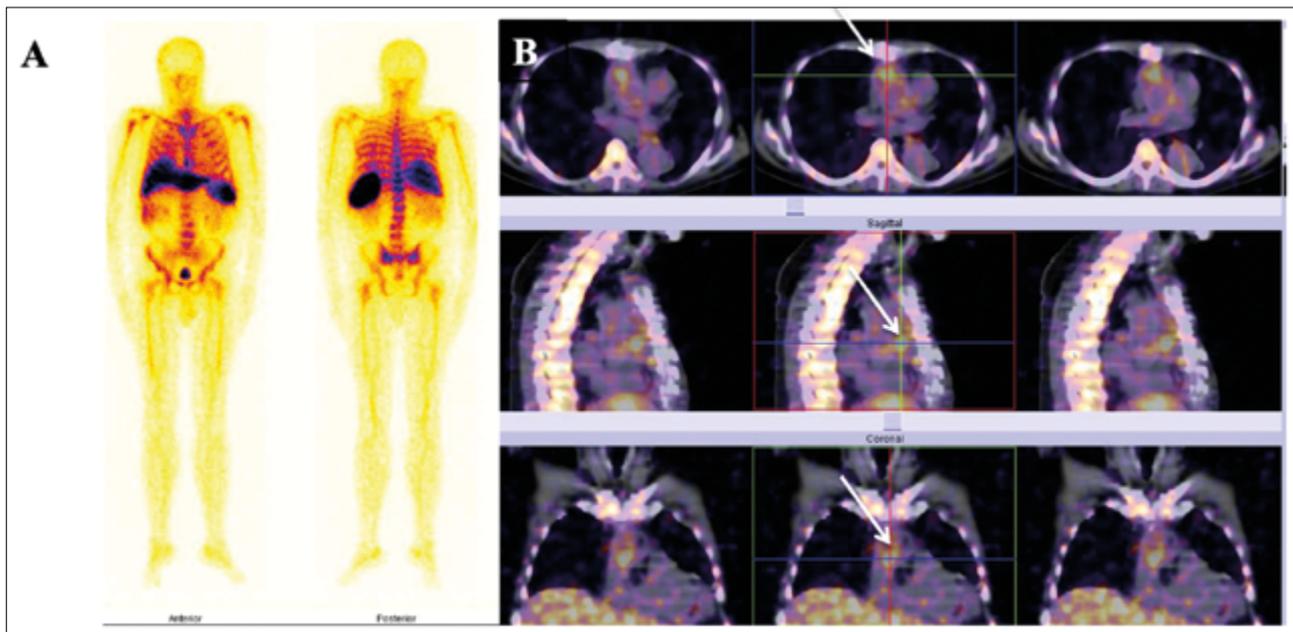


Figura 3

Paciente de 67 anos em pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, com suspeita de processo infeccioso. Cintilografia com leucócitos marcados. Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de regiões de interesse. As imagens cintilográficas revelam aumento da captação em topografia de mediastino anterior revelando processo infeccioso na região descrita.

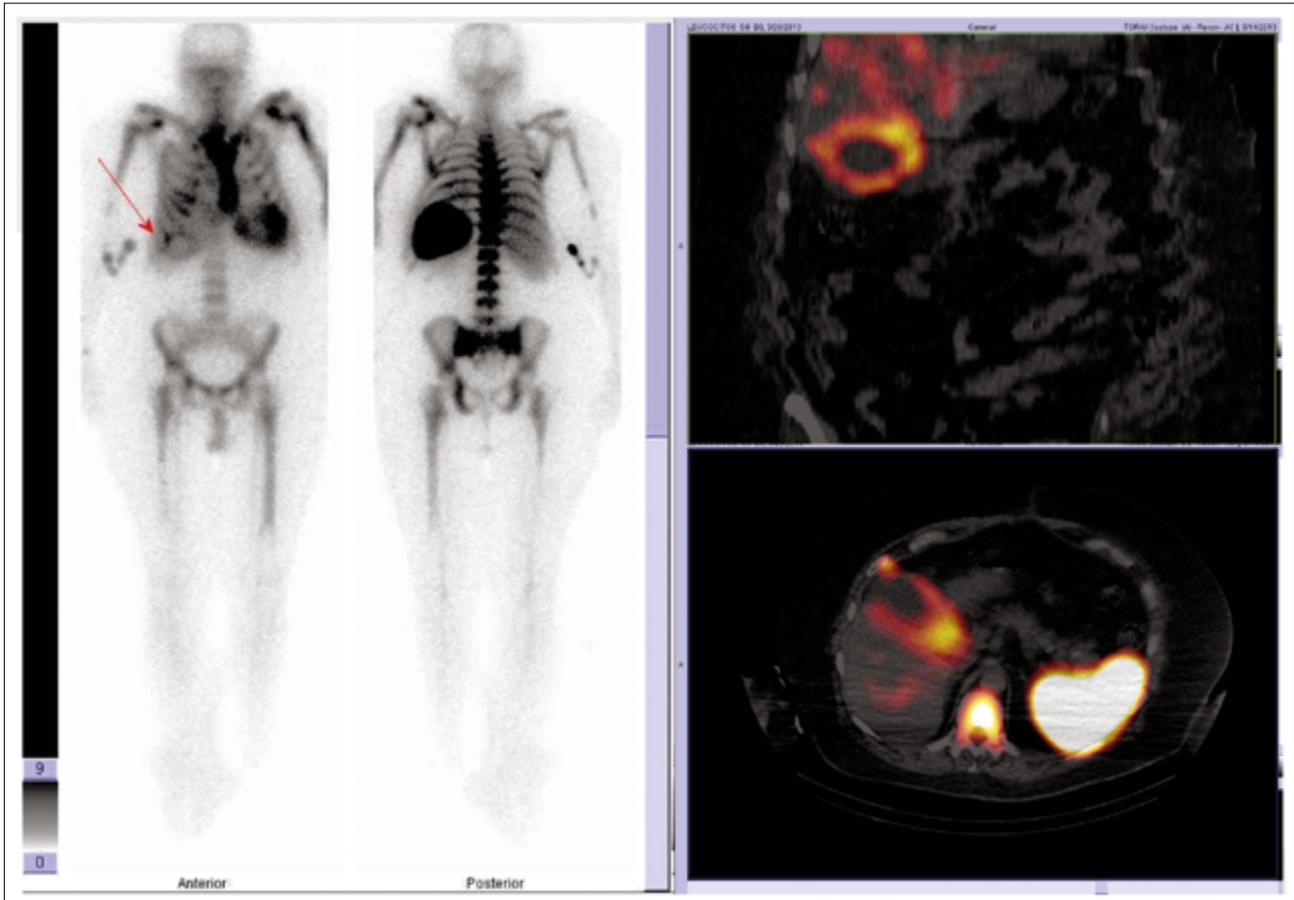


Figura 4

Paciente, masculino, 65 anos, admitido com febre esporádica noturna e quadro de dor abdominal de leve intensidade. Ao exame ultrassonográfico apesar da presença de litíase biliar não foram detectados outros achados sugestivos de colecistite. Cintilografia com leucócitos marcados demonstrando acúmulo de leucócitos nas paredes da vesícula biliar, mais intensamente na região infundibular. Cirurgia confirmou colecistite aguda.

As coleções líquidas pancreáticas podem estar presentes em 50% dos pacientes com pancreatite aguda e ocasionalmente podem complicar com infecções, que são mais comumente diagnosticadas com métodos radiológicos convencionais e punção com agulha fina. Estudos mais recentes têm apontado um grande potencial para o uso dos exames com leucócitos marcados como forma de detectar infecções em coleções líquidas pancreáticas e peripancreáticas.⁽²³⁾

Na Figura 5 ilustramos uma cintilografia com leucócitos marcados de uma paciente com pseudocisto pancreático infectado por *Pseudomonas aeruginosa*. Outra complicação possível de ser encontrada em pacientes com pancreatite é a extensão do processo enzimático e posterior infecção por contiguidade do músculo psoas. Na Figura 6 ilustramos um caso de abscesso do músculo psoas em paciente com pancreatite e pseudocisto.

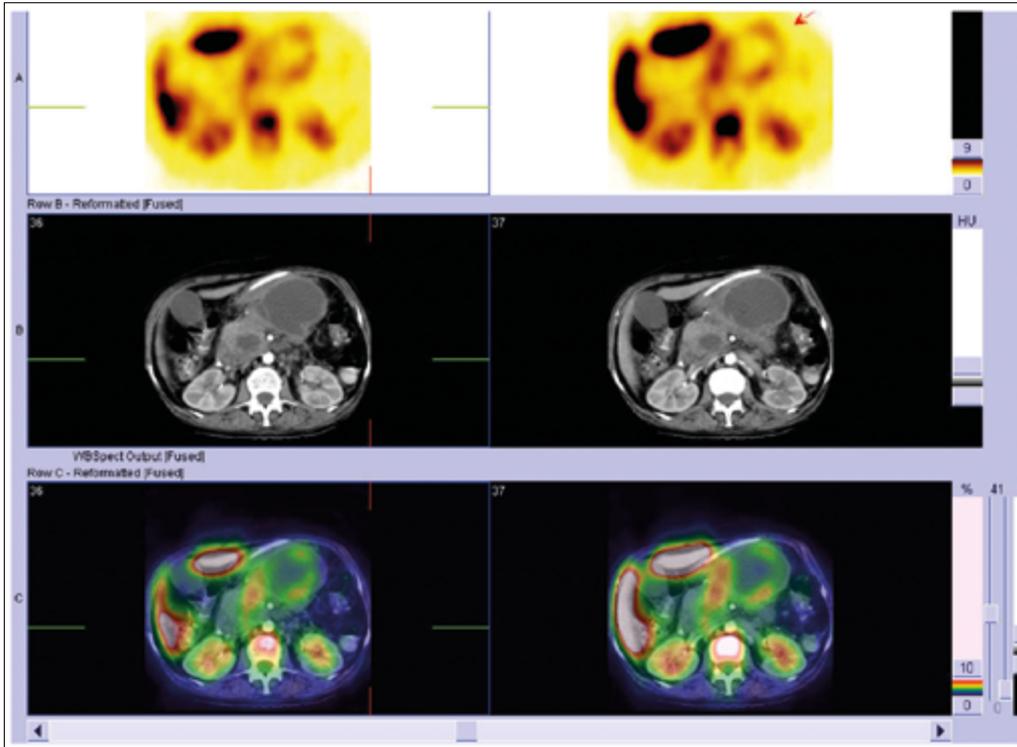


Figura 5

Paciente com 50 anos de idade, feminina, evoluindo com febre e sinais de infecção na segunda semana de pancreatite aguda. As imagens de SPECT-CT demonstram acúmulo do radiotraçador nas paredes de pseudocisto que se confirmou infectado por *Pseudomonas aeruginosa*.

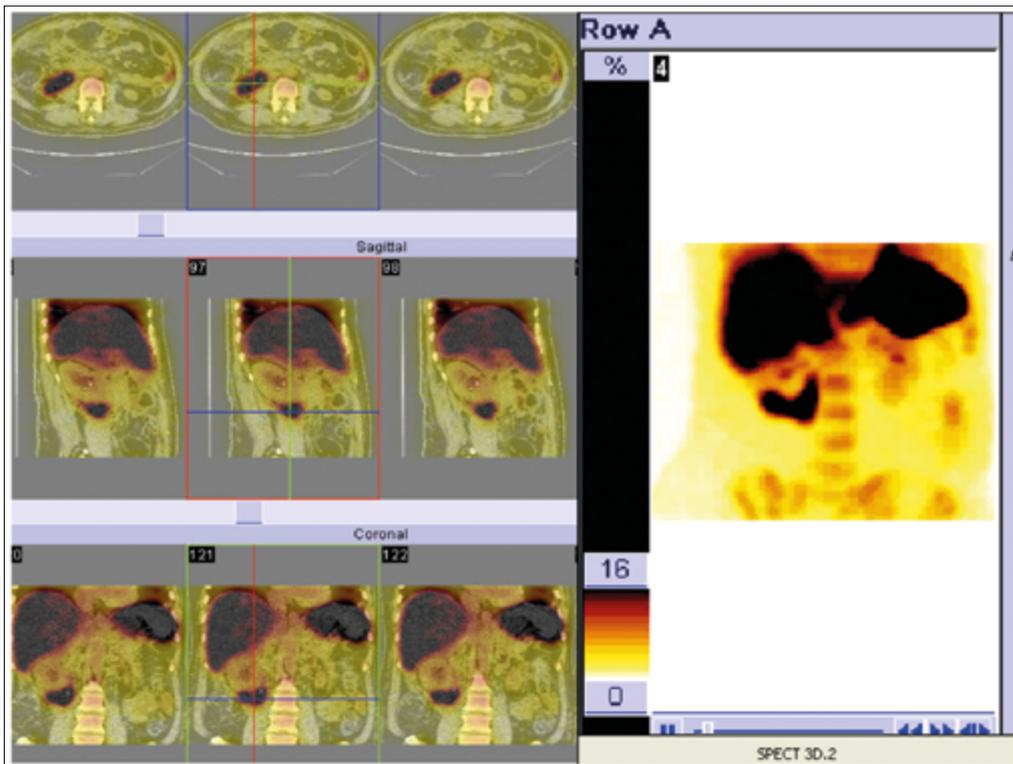


Figura 6

Paciente com 44 anos de idade, masculino, evoluindo com febre e sinais de sepse após episódio de pancreatite aguda. As imagens de SPECT-CT demonstram acúmulo do radiotraçador no músculo psoas direito. Foi confirmada a presença de abscesso drenado por via percutânea.

Uma das indicações mais frequentes para uso da cintilografia com leucócitos marcados é para avaliação de osteomielite, seja em ossos não violados ou em ossos manipulados ou com próteses. A cintilografia com leucócitos marcados é útil, pois consegue identificar com excelente sensibilidade e especificidade a presença de infecção óssea, através do acúmulo aumentado do traçador, geralmente com intensidade maior e extensão incongruente em comparação com a cintilografia óssea. Nos casos em que exista a presença de dispositivos protéticos pode haver uma expansão da medula óssea vermelha que alberga fisiologicamente leucócitos.^(24,25) Nestes casos é frequentemente necessária a complementação com a realização da cintilografia de medula óssea, que comparada com a cintilografia com leucócitos marcados mostra, nos casos de infecção, que os leucócitos se acumulam em regiões em que não há medula óssea ativa. Na Figura 7 ilustramos através de um diagrama que os casos de infecção em próteses ou em ossos manipulados têm captação aumentada com leucócitos marcados e ausência de captação nas imagens da medula óssea com enxofre coloidal (SC 99mTc).

Devido à menor familiaridade dos médicos com a medicina nuclear é importante o conhecimento das suas potencialidades a fim de não se deixar de oferecer exames que possam levar a diagnósticos que causem impacto na evolução clínica. A discussão da utilização racional dos exames de medicina nuclear em equipes multidisciplinares é uma

importante forma de selecionar os pacientes com maior benefício para uso da técnica.

CONCLUSÃO

A cintilografia com leucócitos marcados é um exame de grande valia na localização de processos infecciosos, avaliação da sua extensão e acompanhamento da resposta ao tratamento. A medicina nuclear é especialmente útil para detecção de infecções quando os exames de imagens convencionais são limitados ou geram resultados inconclusivos.

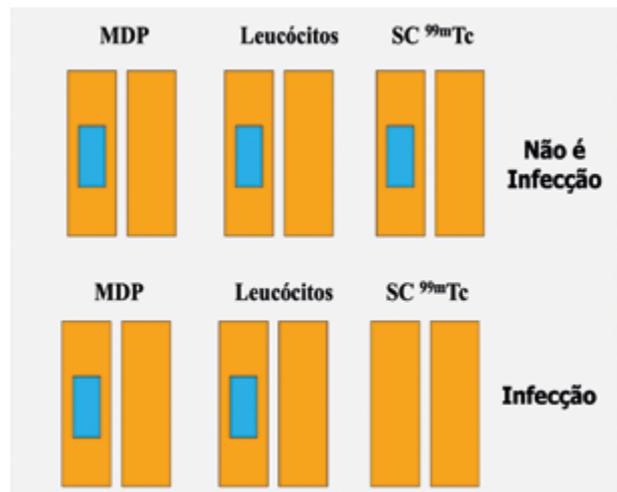


Figura 7

Diagrama ilustrando a diferença nos exames de medicina nuclear entre infecção e outras anormalidades que possam causar aumento da captação na cintilografia óssea (99mTc-MDP – metilenodifosfato de sódio), como fraturas ou próteses ósseas. A cintilografia com leucócitos marcados demonstra aumento de captação tanto em condições de hiperproliferação da medula óssea como em infecções. A cintilografia da medula óssea com enxofre coloidal (SC 99mTc) é importante nestes casos para diferenciar as condições, pois nos casos de infecção não está aumentada em comparação com a hiperproliferação onde a captação está normal e congruente com a cintilografia com leucócitos. Obs.: em azul as áreas de aumento de captação com os diferentes traçadores.

REFERÊNCIAS

1. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A Review. Vol. 57, *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc.; 2016. p. 1406-12.
2. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2001 Dec;1(5):326–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309901001463>
3. Iaea. IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 5 Radiolabelled Autologous Cells: Methods and Standardization for Clinical Use. 2015.
4. Meyer M, Testart N, Jreige M, Kamani C, Moshebah M, Muoio B, et al. Diagnostic performance of PET or PET/CT Using 18F-FDG labeled white blood cells in infectious diseases: A systematic review and a bivariate meta-analysis. Vol. 9, *Diagnostics*. MDPI AG; 2019.
5. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 Sep 1;45(10):1816-31.
6. Holcman K, Rubiś P, Stępień A, Graczyk K, Podolec P, Kostkiewicz M. The diagnostic value of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy and 18f-FDG PET/CT in cardiac device-related infective endocarditis—a systematic review. Vol. 11, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2021.
7. Holcman K, Małecka B, Rubiś P, Zabek A, Szot W, Boczar K, et al. The role of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy in the diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1022-30.
8. Holcman K, Rubiś P, Zabek A, Ćmiel B, Szot W, Boczar K, et al. The Prognostic Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leucocyte SPECT/CT in Cardiac Device-Related Infective Endocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Aug 1;13(8):1739-51.
9. Małecka BA, Zabek A, Dębski M, Szot W, Holcman K, Boczar K, et al. The usefulness of SPECT-CT with radioisotope-labeled leukocytes in diagnosing lead-dependent infective endocarditis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019 Jan 1;28(1):113-9.
10. Govaert GAM, Bosch P, IJpma FFA, Glauche J, Jutte PC, Lemans JVC, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury*. 2018 Jun 1;49(6):1085-90.
11. Blanc P, Bonnet E, Giordano G, Monteil J, Salabert AS, Payoux P. The use of labelled leucocyte scintigraphy to evaluate chronic periprosthetic joint infections: a retrospective multicentre study on 168 patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019 Sep 1;38(9):1625-31.
12. Chroustová D, El-Lababidi N, Trnka J, Černá L, Lambert L. Scintigraphy with 99mTc-HMPAO labeled leukocytes is still an accurate and convenient tool to rule out suspected inflammatory bowel disease in children. *Nuclear Medicine Review*. 2019 Jul 31;22(2):69-73.
13. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2017;17(1):e1–14. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30141-4)
14. Erba P a, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, de Tommasi SM, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jun 19];53(8):1235–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787109>
15. Holcman K, Szot W, Rubiś P, Leśniak-Sobelga A, Hlawaty M, Wiśniowska-Śmiałek S, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019 Apr 15;35(4):749-58.

16. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB. Role of Radionuclide Imaging in the Diagnosis of Postoperative Infection 1 [Internet]. Vol. 20, RadioGraphics. 2000. Disponível em: www.rsna.org
17. Palestro CJ, Love C. Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm. *Current Pharmaceutical Design*. 2018 Apr 19;24(7):814-20.
18. Khaja MS, Sildioglu O, Hagspiel K, Rehm PK, Cherry KJ, Turba UC. Prosthetic vascular graft infection imaging ☆. *Journal of Clinical Imaging* [Internet]. 2013;37(2):239–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.07.008>
19. Liberatore M, Iurilli A, Ponzo F. Clinical usefulness of technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scan in prosthetic vascular graft infection. *Journal of nuclear ...* [Internet]. 1998 [cited 2014 Nov 18]; Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/9591592>
20. Chrabanski O, Golab T. Infection of aortobifemoral bypass graft implanted 20 years ago proved by labeled leukocytes SPECT-CT. Vol. 24, *Nuclear Medicine Review*. Via Medica; 2021. p. 115-7.
21. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta J-P, del Zotti F, et al. 2015. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [Internet]. *European Heart Journal*. 2015. ehv319 p. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv319> \n <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/28/eurheartj.ehv319.abstract>
22. D Fink-Bennett, K Clarke., D Tsai, P Nuechterlein, G Gora. Indium-111-leukocyte imaging in acute cholecystitis. *J Nucl Med*. 1991;803-4.
23. Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Appasani S, Manrai M, et al. Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? Vol. 21, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2015. p. 13403-10.
24. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. In: *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2015. p. 32-46.
25. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: A systematic review and meta-analysis comparing mri, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care*. 2017 Aug 1;40(8):1111-20.

Fundamentos do diagnóstico e tratamento da gravidez molar

Essentials of diagnosis and treatment of molar pregnancy

Vanessa Campos^{1,2}

Gabriela Paiva¹

Marcio Barcellos¹

Ana Clara Canelas¹

Fernanda Freitas¹

Juliana Poli^{2,3}

Luciano Marcolino³

Renato Sá^{2,3,4}

Evelise Pochmann da Silva^{1,5}

Joffre Amim-Junior^{1,5,6}

Jorge Rezende-Filho^{1,5,6}

Antônio Braga^{1,2,3,4,5,6}

1. Centro de Doença Trofoblástica Gestacional da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
3. Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.
4. Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
5. Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
6. Programa de Pós-graduação em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência

Professor Dr. Antônio Braga

Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Rua das Laranjeiras. n. 180. Laranjeiras. Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22240-003 - Telefone: (21) 2205-9064
E-mail: bragamed@yahoo.com.br

RESUMO

A gravidez molar, entidade clínica benigna da doença trofoblástica gestacional (DTG), é uma anomalia que afeta uma a cada 200 a 400 gestações em mulheres brasileiras, o que corresponde a uma incidência 5 a 10 vezes maior do que a encontrada nos Estados Unidos e na Europa. Esta rara afecção gestacional tem predileção pelos extremos reprodutivos, ocorre em razão da fertilização anormal e apresenta-se sob duas formas clínicas distintas: mola hidatiforme completa e mola hidatiforme parcial. A gonadotrofina coriônica humana, o marcador biológico e tumoral dessa doença, é útil para o diagnóstico, monitoramento e seguimento das pacientes acometidas por esse trofoblastoma, devendo ser dosada semanalmente após o esvaziamento uterino, para acompanhamento adequado e diagnóstico precoce de evolução maligna para neoplasia trofoblástica gestacional. Os principais desafios para tratamento de pacientes com gravidez molar abrangem o diagnóstico precoce, esvaziamento uterino imediato e seguimento pós-molar sistemático, melhorando assim o prognóstico das pacientes, sua qualidade de vida e resultados reprodutivos. É imprescindível que todo esse processo aconteça em centros de referência, onde existem equipes preparadas para o melhor atendimento e acompanhamento dessas pacientes. A atualização das estratégias diagnósticas e terapêuticas envolvidas no tratamento da DTG, foco deste trabalho, tem por objetivo melhorar esse cenário, contribuindo para o maior conhecimento sobre o assunto pela comunidade médica.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; gravidez

ABSTRACT

Molar pregnancy, a benign clinical entity of gestational trophoblastic disease (GTD), is an anomaly that affects 1 in every 200 to 400 pregnancies in Brazilian women; which corresponds to an incidence 5 to 10 times higher than that found in the United States and Europe. This rare gestational condition has a predilection for the extremities in the reproductive age group, arises due to abnormal fertilization and appears in two different forms: complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole. Human chorionic gonadotropin is a biological tumor marker, useful for the diagnosis, monitoring and follow-up of patients. The main challenges for treatment of patients with molar pregnancy include early diagnosis, prompt uterine evacuation and systematic post-molar follow-up, thus improving patient's prognosis, quality of life and reproductive outcomes. It is essential that this entire process takes place in reference centers, where there are teams prepared to provide the best care and follow-up of these patients. The focus of the present paper is the update of diagnostic and therapeutic strategies involved in the treatment of GTD aiming to improve this scenario to enhance the medical knowledge on the subject.

Keywords: Gestational trophoblastic disease; hydatidiform mole; pregnancy

INTRODUÇÃO

É a gravidez molar uma contrafação reprodutiva que representa a forma mais comum de doença trofoblástica gestacional (DTG). Sua importância reside em suas complicações clínicas que podem determinar *near miss* obstétrico ou

mesmo morte materna, bem como no risco de progressão para as formas malignas e metastáticas da DTG, chamadas de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).^(1,2) Das características singulares dessa doença, ressalta-se a presença de marcador biológico e tumoral que faz suspeitar o diagnóstico, monitora o seguimento e atesta a cura das pacientes, representada pela gonadotrofina coriônica humana (hCG).⁽³⁾ Reconhecer os fatores de risco para sua ocorrência, assim como fazer o diagnóstico precoce dessa anomalia da gestação, bem como sua progressão para a NTG, é fundamental para minorar desfechos ominosos associados com a gravidez molar. Será objeto desse artigo apresentar os fundamentos propedêuticos e clínicos essenciais para o tratamento integral dessas mulheres até sua cura.

ETIOLOGIA

A gravidez molar decorre de uma fertilização aberrante, que determina dois subtipos de mola hidatiforme que diferem sob o ponto de vista genético, mas também clínico e evolutivo, chamado mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP).^(3,4)

A MHC é uma partenogênese – diploidia diândrica (Figura 1). Decorre da fertilização de um oócito cujos cromossomos maternos foram excluídos, sendo fertilizado por espermatozoide que, então, duplica seu DNA, resultando em um cariótipo androgenético homozigoto 46,XX.^(5,6) Cerca de

15% a 25% das MHC originam-se após uma fertilização dispérmica de um oócito sem material genético nuclear, culminando em um ovo 46,XY ou 46,XX. Em ambos os casos, os cromossomos maternos são perdidos antes ou logo após a fertilização.^(7,8)

Um pequeno número de pacientes com MHC tem uma predisposição hereditária para gestações molares recorrentes. Nesses casos, o fenótipo molar resulta de uma condição autossômica recessiva, a mola hidatiforme familiar que predispõe as mulheres a perdas gestacionais recorrentes, geralmente compatíveis com MHC.^(9,10) Mutações em dois genes de efeito materno têm sido associadas a essa condição: NLRP7 (75% a 80% dos casos)⁽¹¹⁾ e, mais raramente, KHDC3L.⁽¹²⁾ Chama atenção que esses casos de MHC têm origem genética biparental diploide, diferenciando dos casos esporádicos de MHC que têm origem androgenética típica.^(13,14)

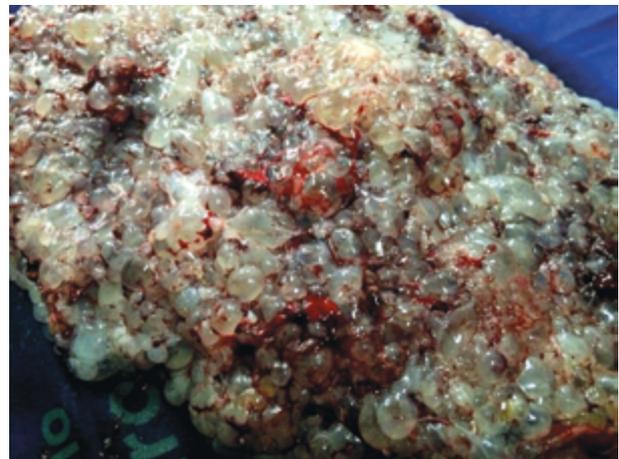


Figura 1
Macroscopia da mola hidatiforme completa.

Já a MHP é uma triploidia diândrica (Figura 2). Pelo geral, origina-se da fertilização de um oócito, que conserva seu material genético, por dois espermatozoides haploides ou, menos comumente, por um espermatozoide diploide, gerando um ovo 69,XXX, 69,XXY ou, mais raramente, 69,YYY. São excepcionais os casos de MHP tetraploides ou em mosaico.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

EPIDEMIOLOGIA

É incerta a epidemiologia da gravidez molar.^(3,17) No Brasil, por não ser doença de notificação compulsória e, para além, em não sendo o produto conceptual oriundo de abortamentos sistematicamente enviado para patologia, sua estimativa remonta aos Centros de Referência (CR) devotados ao tratamento dessa doença. Contudo, conquanto a gravidez molar parece acometer 1:2000 mulheres que engravidam na Europa



Figura 2

Macroscopia da mola hidatiforme parcial tardia, com feto apresentando importantes malformações.

e 1:1000 gestantes nos Estados Unidos, aventa-se ser moléstia mais comum no Brasil e no Sudeste Asiático, quando tumultua cerca de 1:200-400 gestações.⁽¹⁸⁻²¹⁾

Consigna-se como os dois principais fatores de risco para ocorrência da gravidez molar a gestação nos extremos reprodutivos e a história obstétrica anterior desse trofoblastoma.⁽²²⁾

Ainda que a grande maioria das gestações molares ocorra em mulheres entre 19 e 34 anos, esse risco encorpa-se entre adolescentes e mulheres com idade materna avançada.⁽²³⁻²⁶⁾ O risco de desenvolver MHC em uma população de mulheres em idade fértil é quase duas vezes para mulheres com menos de 21 anos e mais de 35 anos, e 7,5 vezes maior para mulheres com mais de 40 anos, sugerindo um risco aumentado de gametogênese anormal e fertilização do oócito nos extremos de idade reprodutiva, por imaturidade reprodutiva ou senescência ovular.⁽²⁷⁻³⁰⁾

Com relação ao antecedente de gravidez molar, estudos americanos e britânicos relataram que mulheres com esse comemorativo obstétrico têm 1% a 2% de risco de recorrência molar em gestações subsequentes, em comparação com uma incidência de 0,1% na população geral. A taxa de recorrência é muito maior após duas gestações molares (16% a 28%).⁽¹⁷⁾ Após duas gestações molares, o risco de uma terceira mola hidatiforme é de 15% a 20%,⁽³¹⁻³³⁾ e o risco não diminui com a mudança de parceiro.⁽³⁴⁾ Além disso, essas

pacientes são mais propensas a desenvolver NTG pós-molar em seus episódios subsequentes.^(35,36)

Ainda que controverso, a dieta também tem sido sugerida como fator de risco para a gravidez molar, tendo em vista a alta frequência dessa anomalia em países onde a desnutrição é comum, podendo explicar as diferenças globais na incidência da mola hidatiforme. Regiões com maior incidência de deficiência de vitamina A também apresentam maior incidência de gravidez molar. Estudos de caso-controle feitos nos Estados Unidos (EUA) e na Itália indicaram que o risco de MHC aumenta progressivamente com a diminuição da ingestão de gordura animal e caroteno, um precursor da vitamina A. Eles também mostraram uma relação inversa entre gordura animal e proteína animal na dieta e o risco de apresentar MHC.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Contudo, estudo brasileiro não encontrou essa associação entre a dieta e a ocorrência de gravidez molar.⁽⁴⁰⁾

SINTOMATOLOGIA DA GRAVIDEZ MOLAR

A apresentação clínica da mola hidatiforme modificou-se com a incorporação da ultrassonografia (US) no diagnóstico da gravidez, antecipando o reconhecimento da gravidez molar ainda no primeiro trimestre da gestação.^(4,41,42) Isso faz com que cerca de 50% das pacientes com esse diagnóstico na gravidez estejam

assintomáticas, tornando raras algumas complicações clínicas, como pré-eclampsia precoce, hipertireoidismo e insuficiência respiratória. Todavia, o reconhecimento da sintomatologia associada à gravidez molar é ainda fundamental para a suspeição clínica de casos não avaliados pelas técnicas biofísicas. Nesse sentido, qualquer mulher gestante que apresente hemorragia genital, útero aumentado para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos dos ovários, pré-eclampsia grave ultraprecoce, hiperêmese gravídica, hipertireoidismo e complicações pulmonares na gestação deverá ser minuciosamente avaliada quanto à possibilidade de estar com gravidez molar.^(43,44)

A hemorragia genital indolor é o sintoma mais prevalente da gravidez molar, acometendo cerca de 50% das pacientes. Esse sinal apresenta-se entre a 4^a e a 16^a semana de amenorrea, e mesmo quando a doença é descoberta precocemente o sangramento continua tendo prevalência elevada nos casos de MHC. Ainda assim, apenas 5% das pacientes vão apresentar anemia (hemoglobina < 9mg/dL).⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Diante de hemorragia copiosa, estratégias de ressuscitação volêmica, hemoderivados e pronto esvaziamento uterino estabelecerão as bases do controle clínico. Nos casos em que a paciente refere hemorragia de repetição, a administração de plasma fresco congelado pode ser útil, notadamente nos casos em que há prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de

tromboplastina parcial. Nos casos mais graves, em que a hemorragia além de copiosa é persistente, pode o tromboelastograma auxiliar na escolha do melhor tratamento dessas pacientes com gravidez molar hemorrágica.^(3,17,48)

Por ser a mola hidatiforme doença tumoral, que se caracteriza por uma hiperplasia trofoblástica, cerca de 40% das pacientes cursarão com o volume uterino quatro centímetros acima do tamanho esperado para a idade gestacional, configurando-se o útero aumentado, como ilustra-nos a Figura 3. Nesses casos, além de maior risco de evolução maligna, sabe-se que essas pacientes cursam com maior ocorrência de perfuração uterina durante o esvaziamento molar, além de maior risco para embolização trofoblástica com grave acometimento pulmonar.^(49,50)

A hiper-reação luteínica presente entre as pacientes com gravidez molar deve-se ao



Figura 3

Útero aumentado para a idade gestacional em paciente com gravidez molar.

estímulo exagerado de hCG, além de maior sensibilidade ovariana a esse hormônio. Nesses casos, os ovários apresentam-se com grandes e múltiplos cistos, bilaterais e multiloculados, com líquido claro no seu interior, como bem mostram as Figuras 4 e 5. Trata-se de situação benigna associada a 25% dos casos de mola hidatiforme. Sendo seu tamanho proporcional à atividade gonadotrófica da massa trofoblástica, a avaliação de seu maior diâmetro (> 6cm) é dado relevante no estabelecimento do fator prognóstico, podendo ser responsável pela lenta queda dos níveis de hCG no seguimento pós-molar e maior risco de progressão para a NTG. Em geral, a conduta clínica a ser adotada é de vigilância estrita, pois a regressão dos cistos dá-se espontaneamente em torno de 6 a 8 semanas, após o esvaziamento uterino, com a normalização do hCG. Sabe-se que 3% das pacientes com gravidez molar e cistos tecaluteínicos de volume aumentado podem evoluir para complicações, necessitando de abordagem por cirurgião habilidoso. Casos de abdome agudo podem ser originados por torção anexial ou até mesmo rotura dos cistos volumosos, tornando imperiosa a exploração cirúrgica por laparotomia ou laparoscopia. Pensando sempre na possibilidade de preservação dos ovários, o cirurgião precisa verificar a presença de sinais de necrose, que podem ser indicadores da necessidade de uma ooforectomia.^(6,51,52)



Figura 4

Cistos tealuteínicos dos ovários em paciente com gravidez molar.

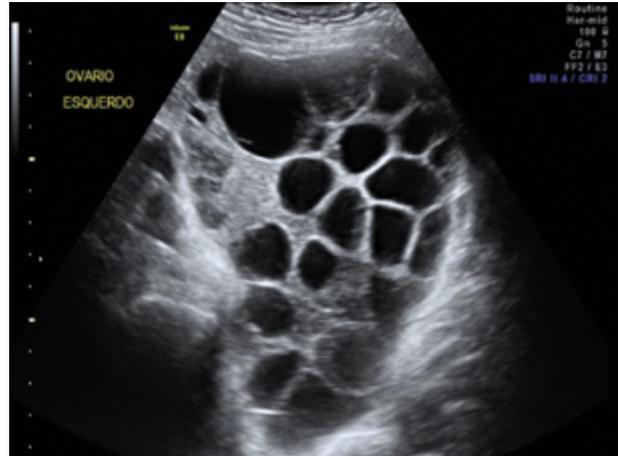


Figura 5

Ultrassonografia mostrando corte longitudinal de um ovário acometido por cistos tealuteínicos em paciente com gravidez molar.

O diagnóstico de pré-eclampsia ultra-precoce, acometendo gestações com menos de 20 a 24 semanas, faz suspeitar da ocorrência de mola hidatiforme. Trata-se de complicação grave, causada pela acentuada hiperplasia trofoblástica, felizmente rara nos dias atuais. Pode a mola hidatiforme precipitar não apenas os casos de pré-eclampsia, como suas formas graves como a eclampsia e síndrome de HELLP. Sua sintomatologia exuberante não difere daquela descrita em gestações não molares. O tratamento clínico desses casos é o mesmo de uma paciente com pré-eclampsia grave, e que incluem o uso de sulfato de magnésio a 50% para prevenir o quadro convulsivo e melhorar o prognóstico materno, além de anti-hipertensivos para controle da pressão arterial. Não se deve postergar o esvaziamento uterino. A seguir, o controle pressórico deve ser alcançado através do uso de anti-hipertensivos habituais.^(53,54)

A ocorrência de hiperêmese gravídica pode causar não apenas perda de peso, como distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos, podendo determinar a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Por isso, a reposição de tiamina associada à hidratação e aos antieméticos, precedendo a infusão de glicose, constitui as estratégias farmacológicas para o tratamento dos vômitos incoercíveis associados à gravidez molar. Por certo, apenas o esvaziamento uterino será capaz de extinguir esse quadro.^(41,42)

A ocorrência de hipertireoidismo associado à gravidez molar deve-se à semelhança estrutural entre a subunidade alfa hCG e o hormônio estimulante da tireoide (TSH). O hipertireoidismo clínico está presente em 5% dos casos de mola hidatiforme e ocasionalmente a crise tireotóxica se desenvolve com quadro clínico exuberante. Com o diagnóstico precoce, a incidência do hipertireoidismo assintomático reduziu

para 1%.⁽⁵⁵⁾ A expressão clínica da crise tireotóxica consiste de taquicardia, hipertensão arterial, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, miopatia tireotóxica, reflexos hiperativos, perda de peso e irritabilidade. Os testes hormonais mostram níveis baixos de TSH (ou mesmo ausente) e aumentados de T_3 e T_4 livres associados a níveis muito elevados de hCG, chegando a mais de 1 milhão UI/L.⁽⁵⁶⁾ O tratamento dessa condição consiste no esvaziamento uterino após o bloqueio da tireoide e a utilização de medicamento básico para o hipertireoidismo, como propiltiouracil, associado a medicamento de controle dos sintomas periféricos como o propranolol e de bloqueadores do sítio do hormônio tireoideano, como o iodo. A plasmáfereze pode ser ainda uma boa opção terapêutica no manejo pré-operatório dos casos graves. A demora em remover o tecido molar, esperando o controle clínico, pode ser danosa.^(57,58)

Cerca de 1% das mulheres morre por complicações pulmonares durante ou logo após o esvaziamento uterino molar.⁽⁵⁹⁾ No intercurso da vácuo-aspiração é preciso atenção e cuidado na administração de líquidos, pois a sobrecarga congestiva do coração esquerdo pode levar a graves complicações pulmonares. Twiggs et al. demonstraram complicações pulmonares agudas em 10% das mulheres com mola hidatiforme (MH).⁽⁵⁸⁾ Esse número aumenta para 25% a 30% quando estamos diante de úteros volumosos com outros fatores

associados como: anemia, pré-eclampsia, hipertireoidismo, hiper-hidratação, associados à deportação trofoblástica. O tratamento ideal para complicações pulmonares inclui suporte ventilatório, monitoração central e o esvaziamento uterino imediato.

As literaturas nacional e internacional demonstram claramente que os casos com desfecho fatal tiveram origem quando o esvaziamento molar foi postergado. A embolia trofoblástica ocorre porque a vilosidade coriônica penetra nos canais venosos do miométrio, deixando os lindes da pelve, sendo levado pelas veias uterinas à veia cava inferior, ao coração e aos pulmões. O quadro cardiorrespiratório é grave e pode confundir com insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar. Alguns autores acreditam que a indução prévia do esvaziamento uterino da gravidez molar possa aumentar o risco de embolização trofoblástica.^(56,61) Há ainda o maior risco de ocorrência de NTG entre aquelas pacientes que cursaram com essas complicações pulmonares.⁽⁶²⁾

DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E ULTRASSONOGRÁFICO DA GRAVIDEZ MOLAR

O diagnóstico da mola hidatiforme ocorre geralmente no primeiro trimestre de gravidez. A anamnese e o exame físico deixam entrever situações suspeitas: hemorragia, útero aumentado para a idade gestacional, vômitos incoercíveis, massas

pélvicas anexiais, pré-eclampsia ultraprecoce, hipertireoidismo e complicações pulmonares – já referidas.

Sem dúvida, a dosagem de hCG mostra valores elevados, frequentemente maiores que 100.000 UI/L, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico. Ainda de valia será a dosagem de hCG nos casos em que a histopatologia é inconclusiva (notadamente em casos de aborto hidrópico) ou quando não se dispõe de avaliação histopatológica de produto de esvaziamento uterino.⁽¹⁻⁴⁾

O diagnóstico da gravidez molar foi revolucionado pelo emprego da US. A MHC é facilmente visualizada pela US, quando se observa eco endometrial hiperecoico, preenchido por imagens hipocogênicas, irregulares, centrais ou margeando o miométrio, na ausência de embrião-feto (Figura 6). É frequente o útero encontrar-se aumentado para a idade gestacional e os ovários apresentarem policistose (múltiplas formações císticas, de 4cm a 8cm, anecogênico, bem delimitado, geralmente bilateral). Nesses casos, 80% das MHC são diagnosticadas à US. O impacto da idade gestacional nesse diagnóstico é inquestionável. Estima-se que cerca de 25% a 50% das gestações molares não são diagnosticadas ao ultrassom pela idade gestacional precoce com que os exames são feitos.^(17,44)

O diagnóstico da MHP, estando íntegro o feto, não oferece dificuldade após a 12ª semana de gestação. A suspeita diagnóstica é fortalecida ao se visualizar imagens de



Figura 6

Ultrassonografia mostrando útero aumentado de tamanho, preenchido por áreas amorfas, hipocogênicas, estando ausentes embrião e anexos, compatíveis com mola hidatiforme completa.

feto com áreas hidrópicas e hiperecoicogênicas tipo “flocos de neve” no sítio placentário. O feto apresenta malformações grosseiras, mais bem percebidas no segundo trimestre (Figura 7). A US reconhecerá 90% das MHP com as alterações clássicas descritas. Infelizmente, esse não é o cenário mais frequente. Em verdade, o cenário da MHP diagnosticada precocemente é tão inespecífico que faz com que mais de 70% desses casos não sejam diagnosticados pela US.⁽⁶³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA GRAVIDEZ MOLAR

Há que se considerar duas situações clínicas distintas que servirão como diagnóstico diferencial da gravidez molar.

A primeira situação é a displasia mesenquimatosa da placenta (DMP). Trata-se de anomalia obstétrica bissexta, com



Figura 7

Ultrassonografia mostrando útero com saco gestacional contendo embrião, com área de implantação trofoblástica contendo imagens sugestivas de vesículas hidatiformes.

incidência descrita de 0,002%. Acometendo mais fetos femininos (razão de 3,6:1), a DMP caracteriza-se pela presença de placentomegalia, com vilosidades coriárias anômalas, exibindo múltiplos cistos proeminentes e orientados perpendicularmente à placa coriônica, apresentando vasos coriônicos tortuosos, dilatados e trombosados no terceiro trimestre. Sob o ponto de vista histopatológico, essas placentas cursam com vilosidades coriônicas aumentadas e hidrópicas com cisternas centrais envolvidas por um estroma laxo, mixoide e rico em mucina ácida. Todavia, não exhibe proliferação trofoblástica ou inclusão trofoblástica no estroma – elemento que permite diferenciar a DMP das doenças trofoblásticas. Em se tratando dos aspectos macroscópicos e ultrassonográficos, as alterações da DMP são praticamente indistinguíveis daquelas

presentes na MHP. Uma vez que a DMP pode coexistir com presença de um feto viável e normal, é de extrema importância fazer este diagnóstico diferencial, de forma a prevenir interrupções da gravidez desnecessárias. As principais complicações da DMP são a restrição de crescimento, a morte fetal e o parto pré-termo. A DMP está associada à síndrome de Beckwith-Wiedemann em aproximadamente 25% dos casos.⁽⁶⁴⁾

E a segunda situação é a gravidez molar gemelar, em que uma gravidez normal coexiste com uma gravidez molar. A coexistência do feto com degeneração molar é relativamente rara, ocorrendo em 1:22.000 a 100.000 gestações. O achado é mais frequente na mola parcial e pode estar presente na gestação gemelar. Na maioria dessas gestações gemelares molares o diagnóstico é feito pela ultrassonografia, que mostra massa cística, complexa, distinta da unidade fetoplacentária. As complicações médicas das molas com fetos são maiores e incluem hipertireoidismo, hemorragia e pré-eclampsia. Comparadas com a gravidez molar única, as gestações gemelares com mola e feto não estão oneradas com maior risco de progressão para NTG pós-molar ou de apresentar a forma metastática demandando tratamento com quimioterapia combinada.

Para pacientes com mola e feto coexistente, a US deve ser repetida para que sejam afastadas outras doenças, como o hematoma retroplacentário, anormalidades da placenta não molar e degradação

miomatosa. Se a suspeita de gravidez molar e feto coexistente persistir, a US deve investigar a presença de malformações congênitas que favorecem o diagnóstico de MHP. Nos casos de fetos sem malformações aparentes, o estudo de seu cariótipo é mandatório a fim de excluir-se triploidia. Em casos de diploidia, seguimento pré-natal rigoroso pode ser instituído, incluindo-se radiografia de tórax na gestante a fim de afastar metástases pulmonares. Ausentes anomalias fetais e metástases, a gravidez pode prosseguir, embora deva a paciente ser avisada da maior incidência de complicações (sangramento, parto pré-termo, pré-eclampsia), assim como do risco aumentado de doença trofoblástica pós-molar depois do esvaziamento ou do parto. O seguimento molar, visto adiante, é o mesmo da mola isolada e a placenta deve ser examinada histologicamente.^(65,66)

TRATAMENTO DA GRAVIDEZ MOLAR

Uma vez identificadas as pacientes com suspeita de DTG, elas deverão ser encaminhadas para Centro de Referência em DTG, onde serão submetidas ao esvaziamento uterino da mola hidatiforme. No Estado do Rio de Janeiro estão vinculados à Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional e reconhecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil os serviços da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

Estudos demonstram que pacientes acompanhadas nos Centros de Referência têm dez vezes menor morbidade e mortalidade: melhor controle dos sintomas clínicos da mola, menores complicações cirúrgicas do esvaziamento uterino, início mais precoce e oportuno da quimioterapia para o tratamento de NTG e, por isso, cursam com menores escores de risco, quimiorresistência e ocorrência de metástase. É visto também que metástases ocorrem com menor frequência nos Centros de Referência do que em outras instituições.^(21,67,68)

Na avaliação inicial dessas pacientes no CR, além de anamnese minuciosa e exame físico completo, são recomendados os seguintes exames pré-operatórios: tipo sanguíneo, fator Rh (aplicar imunoglobulina anti-Rh nas pacientes que forem Du negativo), hemograma completo, AST, ALT, EAS, raio X de tórax, hCG. Pacientes com fundo-de-útero maior que 16 centímetros devem ter avaliados ainda os níveis de TSH e T₄ livre a fim de diagnosticar hipertireoidismo e eletrocardiograma para avaliar a função cardíaca. Reserva de concentrados de hemácias deve ser feita para todos os casos. Salienta-se que estão proscritos os métodos de esvaziamento uterino por prostaglandinas ou ocitocina, incriminadas em aumentar o risco de embolização trofoblástica.

A vácuo-aspiração elétrica, como mostra a Figura 8, é o método de escolha, quando comparada à curetagem uterina, independente do volume uterino, para pacientes

com desejo reprodutivo, pois representa menor risco de perfuração e de formação de sinéquias.⁽⁶⁹⁾ No entanto, alguns cuidados são necessários, quando diante de úteros compatíveis com 16 semanas de gestação ou mais. Alguns recomendam a associação de US peroperatória, além da infusão de ocitocina (20 unidades em 500mL de solução salina) ao se iniciar o esvaziamento uterino para minimizar o risco de perfuração.^(1,17) Caso o acidente ocorra, a vácuo-aspiração deve ser suspensa e uma laparotomia realizada. Procede-se revisão da hemostasia, do sistema gastrointestinal e esvaziamento uterino sob visão direta.⁽⁵⁶⁾

Uma alternativa à vácuo-aspiração elétrica é a técnica de aspiração manual intrauterina (AMIU). Trata-se de um sistema de aspiração em que um sistema de válvula e êmbolo modificados aspiram

para dentro de uma seringa de 60mL o conteúdo intrauterino, através de cânula inserida dentro do útero e conectada a este sistema, como mostra a Figura 9. Alguns trabalhos já demonstram a semelhança entre os dois métodos no que se refere à eficácia e à aceitação, podendo ser mais seguro que a vácuo-aspiração elétrica. Apesar da possibilidade de empregar-se esse método com anestesia paracervical, seu uso não é recomendado para o esvaziamento uterino molar, pelo maior tempo do procedimento.⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

A alta hospitalar pode ser oferecida após 12 a 24 horas do procedimento, estáveis as condições clínicas da paciente e ausentes as complicações associadas da gravidez molar.

O esvaziamento completo do útero é essencial para diminuir o risco de sequelas malignas. A fim de evitar-se tal condição,



Figura 8
Vácuo-aspiração elétrica uterina para tratamento da gravidez molar.



Figuras 9
Aspiração manual intrauterina para esvaziamento do útero molar. Notar que são empregadas várias seringas a fim de diminuir o tempo total do procedimento cirúrgico.

tornou a US per ou pós-operatória medida rotineira. Sistematizamos o emprego da vídeo-histeroscopia para esses casos, que se tem mostrado bastante benéfico.

A histerectomia, com preservação dos ovários, pode ser considerada uma alternativa se a prole já estiver concluída, como ilustra a Figura 10.^(29,30,72)

A indução do abortamento e a histerotomia não são recomendadas para esvaziamento uterino. Esses métodos aumentam o risco de embolização trofoblástica, assim como o de progressão para NTG.^(4,56)

ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO DA GRAVIDEZ MOLAR

Após o esvaziamento uterino inicia-se o seguimento pós-molar, cujo objetivo é monitorar a curva de hCG a fim de detectar evolução para NTG. Seu princípio



Figura 10
Histerectomia de útero molar em paciente com prole definida e idade materna avançada.

fundamental é a dosagem sérica semanal de hCG até que se atinja três dosagens consecutivamente normais (valores inferiores a 5 UI/L), alcançando-se assim a remissão da doença. Mais da metade das pacientes apresentarão regressão completa de hCG para valores dentro da normalidade após dois meses de esvaziamento molar. Posteriormente, as dosagens devem ser realizadas mensalmente por seis meses a fim de garantir a cura da MH.^(1,4,6)

A molécula de hCG é complexa e há inúmeros testes para sua dosagem, ainda que nenhum deles tenha sido feito especificamente para o seguimento da DTG, mas tão-somente para o diagnóstico de gravidez. Para o seguimento pós-molar, recomenda-se o uso do quite DPC Immulite, pois é capaz de analisar todas as frações de hCG. Quando isto não for possível, deve-se dar preferência ao uso do mesmo quite a fim de evitar-se variações no método de leitura hormonal.

Fundamental no seguimento pós-molar é contracepção sistemática a fim de evitar-se gravidez pelo menos até seis meses após o seu nível de hCG ter retornado ao nível normal (valor de referência para não grávidas), para garantir que qualquer *plateau* ou elevação dos níveis de hCG identifiquem a transformação maligna da mola hidatiforme em NTG. Para se evitar tal condição, é importante saber quais os métodos contraceptivos são seguros para o uso sistemático durante o seguimento pós-molar, período de vigilância hormonal dos níveis de hCG. Para essas pacientes pode-se recomendar,

com segurança, métodos hormonais (via oral, vaginal, transdérmico, injetável e implante), além dos métodos de barreira. Os dispositivos intrauterinos e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrol estão contraindicados até a remissão da doença, pelo risco de perfuração uterina nos casos de mola invasora ou de coriocarcinoma uterino.⁽⁷³⁾

DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

A forma clínica da NTG apresenta variações de acordo com a doença inicial, como também de sua extensão e diagnóstico histológico. Algumas características como útero aumentado, sangramento vaginal e cistos tecaluteínicos presentes nos ovários podem ser indicativos de NTG pós-molar. Entretanto, sabe-se que mais de 50% das pacientes com NTG não apresentam esses achados clínicos e, por isso, o diagnóstico clássico da NTG é realizado quando se identificam os critérios exarados pela Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique para o diagnóstico de NTG: 4 dosagens semanais de hCG em *plateau* ou 3 dosagens semanais ascendentes do hCG; casos de histopatologia evidenciando coriocarcinoma.⁽⁷⁴⁾ A European Society for Medical Oncology ainda acrescenta os seguintes critérios para diagnóstico de NTG: presença de metástase no cérebro, fígado, sistema gastrointestinal ou massa maior que 2cm no raio X de tórax, como mostra a Figura 11.⁽⁶⁾ Vale salientar que o

diagnóstico da NTG é químico-hormonal, prescindindo da histopatologia, em especial pelo risco de hemorragias cataclísmicas pelas biópsias inapropriadas. A detecção precoce dessa forma maligna, seguida de tratamento adequado, promove a cura de quase todas as pacientes, com plena preservação da capacidade reprodutiva.⁽⁷⁵⁾

IMPACTO DA GRAVIDEZ MOLAR NO FUTURO REPRODUTIVO

A gravidez molar traz consigo preocupações em relação às gestações subsequentes e fertilidade, podendo afetar a qualidade de vida das pacientes acometidas por essa doença.⁽⁷⁶⁾

Sabe-se que antecedente de MH aumenta o risco de recorrência da doença, que ocorre em cerca de 0,8% a 2% das pacientes com história pregressa de DTG.⁽⁷⁷⁾



Figura 11

Metástase pulmonar de neoplasia trofoblástica gestacional vista à radiografia de tórax.

Apesar dessa constatação as pacientes podem esperar futuras gestações com resultados semelhantes do que é encontrado na população geral. Contudo, pelo risco elevado de nova gravidez molar, exames de ultrassonografia devem ser realizados no primeiro trimestre da gestação subsequente a fim de confirmar o desenvolvimento normal da gestação. Todo o produto da gravidez deverá ser enviado para estudo anatomopatológico. Ademais, deve o hCG ser medido seis semanas após qualquer tipo de gravidez (abortamento, prenhez ectópica, parto) a fim de excluir coriocarcinoma gestacional não molar.^(77,78)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não obstante infrequente, é a gravidez molar 5 a 10 vezes mais comum no Brasil do que nos Estados Unidos e Europa. Por isso, qualquer gestante com quadro de hemorragia genital, acompanhada ou não por útero aumentado para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos, hiperêmese, pré-eclampsia ultraprecoce, hipertireoidismo ou complicações respiratórias deverá ser submetida à US pélvica-transvaginal a fim de excluir a gravidez molar.

Feito o diagnóstico dessa moléstia, devem as pacientes ser encaminhadas para Centro de Referência onde o esvaziamento uterino feito por vácuo-aspiração monitorado pela ultrassonografia ou vídeo-histeroscopia será realizado.

O seguimento pós-molar, cuja essência é a monitoração semanal dos níveis de hCG até a remissão da doença, permitirá reconhecer precocemente os casos de NTG pós-molar e instituir a quimioterapia apropriada, com sua elevada taxa de cura. Nesse período a contracepção é essencial a fim de manter fidedigno o marcador biológico dessa doença.

Após a alta do seguimento, vigilância obstétrica na gestação subsequente será capaz de despistar a ocorrência de mola hidatiforme de repetição, ainda que isso venha a acometer apenas 1% a 2% das pacientes.

O tratamento dessas pacientes feito em Centro de Referência, rigoroso, sistemático e pontual, garante as melhores taxas de sucesso, preservação da fertilidade e cura, focando em um cuidado humanizado, holístico e integral dessas mulheres acometidas por essa moléstia tão invulgar da gestação.

REFERÊNCIAS

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. 2013;128(1):3-5.
2. Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119 (Suppl 2):S130-6.
3. Tse KY, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(3):357-70.

4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease. I. Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:531-539.
5. Fisher RA, Newlands ES. Gestational trophoblastic disease: molecular and genetic studies. *J Reprod Med* 1998;43:81-97.
6. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):39-50.
7. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:29-41.
8. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(11):1396-1401.
9. Kou YC, Shao L, Peng HH, et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:33-40.
10. Deveault C, Qian JH, Chebaro W, et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation. *Hum Mol Genet.* 2009;18:888-897.
11. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet.* 2006;38:300-302.
12. Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, et al. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate c6orf221 as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *Am J Hum Genet.* 2011;89:451-458.
13. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod.* 2015;30:2055-2063.
14. Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, El Mogharbel N, Van den Veyver I, Slim R. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Hum Mol Genet.* 1999;8:667-71.
15. Lawler SD, Fisher RA, Pickthall VJ, Povey S, Evans MW. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet.* 1982;5:309-320.
16. Jacobs PA, Szulman AE, Funkhouser J, Matsuura JS, Wilson CC. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann Hum Genet.* 1982;46:223-231.
17. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;28(376(9742)):717-29.
18. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1123-1135.
19. Strohl AE, Lurain JR. Clinical epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;3(1):40-43.
20. Braga A, Uberti EM, Fajardo M do C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):241-247.
21. Braga A, Souza PO, Esteves APVS, Padron L, Uberti E, Viggiano M, et al. Brazilian network for gestational trophoblastic disease study group consensus on management of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2018;63(3):261-270.
22. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1039-1045.
23. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):470-473.

24. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(6):582-585.
25. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG.* 2002;109(1):99-102.
26. Braga A, Growdon WB, Bernstein M, Maestá I, Rudge MV, Goldstein DP, et al. Molar pregnancy in adolescents. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):225-230.
27. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Braga A, Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasia in adolescents. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):237-242.
28. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:112-22.
29. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):254-258.
30. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):208-212.
31. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. *Lancet* 1986;328:673-677.
32. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2008;53:481-486.
33. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110:22-26.
34. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, Goldstein DP, Berkowitz RS. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecol Oncol.* 1999;75(2):224-226.
35. Sand PK, Lurain JR, Brewer JL. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1984;63:140-144.
36. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease: subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43:81-86.
37. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):93-99.
38. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(8):1016-1020.
39. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP et al. Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(3 Pt 1):788-794.
40. Ferraz L, Ramos CAB, Braga A, Velarde LGC, Elias KM, Horowitz NS, et al. Association between antioxidant vitamins and oxidative stress among patients with a complete hydatidiform mole. *Clinics* 2020;75:e1724.
41. Soto Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86(5):775-779.
42. Belfort B, Braga A. The Changing Clinical Presentation of Molar Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(6):483-488.
43. Andrade JM. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31(2):94-101.
44. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360 (16):1639-1645.
45. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last twenty years? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):302.e1-4.

46. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):885-892.
47. Bahasadri S, Kashanian M. Clinical presentation of molar pregnancy at a teaching hospital in Iran, 1996–2006. *Inter J Gynecol Obstet* 2011;115(2):194-195.
48. Belfort P, Bueno LG, Novaes CE, Rezende J. Hemorrhagic Complications of Gestational Trophoblastic Disease. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(7):551-556.
49. Hurteau JA. Gestational Trophoblastic Disease: Management of hydatidiform mole. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):557-569.
50. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):885-892.
51. Tiezzi DG, Andrade JM, Candido dos Reis FJ, Lombardi W, Marana HRC. Risk factors for persistent gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(6):331-339.
52. Maestá I, Rudge MVC, Abreu ES, Dalben I, Peraçoli JC. Clinical and Histopathological Predictors of Gestational Trophoblastic Tumor after Complete Hydatidiform Mole. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22(3):167-173.
53. Maestá I, Peraçoli JC, Passos JR, Borges VTM, Pedrazzani CD, Rudge MVC. Complete Hydatidiform Mole and Eclampsia: A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(6):445-448.
54. Barrón Rodríguez JL, Saucedo FP, Carmona JC, González FJF, Soto Ruíz OA. Mola parcial y preeclampsia atípica: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(12):783-787.
55. Erturk E, Bostan H, Saracoglu S, Erciyes N, Eroglu A. Total intravenous anesthesia for evacuation of a hydatidiform mole and termination of pregnancy in a patient with thyrotoxicosis. *Inter J Obstet Anest* 2007; 16(4):363-366.
56. Maestá I, Rudge MVC, Calderon IMP, Peraçoli JC. Doença Trofoblástica Gestacional: situações especiais e complicações da mola hidatiforme completa e da mola parcial. *Femina* 1998;26(2):93-97.
57. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioglu A, Ozluk Y, Buyukoren A, et al. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. *Gynecol Endocrinol* July 2006; 22(7): 402-404.
58. Twiggs LB. Nonneoplastic complications of molar pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27(1):199-210.
59. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevica M, Forkob JI, Hlupich L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(2):225-227.
60. Hankins GDV, Wendel GD, Snyder RR, Cunningham FG. Trophoblastic embolization during molar evacuation: Central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol* 1987;69(3 Pt 1):368-372.
61. Huberman RP, Fon GT, Bein ME. Benign molar pregnancies: pulmonary complications. *AJR* 1982;138(1):71-74.
62. Orr JW, Austin JM, Hatch KD, Shingleton HM, Younger JB, Boots LR. Acute pulmonar edema associated with molar pregnancies: A high risk fator for development of persistent trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(3):412-415.
63. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(5):367-377.
64. Parveen Z, Tongson-Ignacio JE, Fraser CR, Killeen JL, Thompson KS. Placental Mesenchymal Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131 (1): 131-137.
65. Lin HL. Doença trofoblástica gestacional. In: Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib obstetrícia. 4. ed. Barueri: Manole; 2020.
66. Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol. Abr* 2017;145(1):88-95.

67. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Brazilian Network for Gestational Trophoblastic Disease Study Group. Centralized Coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. *J Reprod Med* 2016;61(5-6):224-229.
68. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):452-459.
69. Padrón L, Rezende Filho J, Amim Junior J, Sun SY, Charry RC, Maestá I, et al. Manual Compared With Electric Vacuum Aspiration for Treatment of Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol*;131(4):652-659, 2018.
70. Goldberg AB, Dean G, Kang MS, Youssof S, Darney PD. Manual Versus Electric Vacuum Aspiration for Early First-Trimester Abortion: A Controlled Study of Complication Rates. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):101-7.
71. Wen J, Cai Q, Deng F, Li Y. Manual versus electric vacuum aspiration for first-trimester abortion: a systematic review. *BJOG* 2008;115(1):5-13.
72. Lima LLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J Filho, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir* 2017;44(1):94-101.
73. Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, et al. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol* 2017;147(2):364-370.
74. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285-287.
75. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol*. 2019;10(2):28-37.
76. França ACG, Uberti EMH, Muller KP, Cardoso RB, Gieger F, El Beitune P, et al. Emotional and Clinical Aspects Observed in Women with Gestational Trophoblastic Disease: A Multidisciplinary Action. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022.
77. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021.
78. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):86-93.

Sarcoidose: desafios na prática clínica

Sarcoidosis: challenges in clinical practice

José Galvão-Alves

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

Bruna Cerbino de Souza

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

Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Professor Emérito. Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro (UNIRIO)
Professor Titular. Anatomia Patológica. Pontifícia
Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves

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

RESUMO

Sarcoidose é uma desordem granulomatosa rara, multissistêmica, de etiologia desconhecida e prevalência mundial. Os pulmões representam o local mais comumente atingido, no entanto, virtualmente, qualquer órgão pode ser acometido. Tal condição possui um amplo espectro de manifestações e curso clínico variado, tornando-a um desafio diagnóstico, haja vista sua capacidade de mimetizar diferentes condições. Seu diagnóstico se baseia em achados clinicopatológicos e na exclusão de outras doenças granulomatosas. Sua principal característica histopatológica é a presença de granulomas não caseosos. A corticoterapia representa a terapêutica adotada na sarcoidose, e está indicada diante da presença de sintomas, risco de progressão da doença e falência orgânica.

Palavras-chave: sarcoidose; lombalgia; investigação adenomegalia; nefrolitíase

ABSTRACT

Sarcoidosis is a rare multisystemic granulomatous disorder of unknown origin that affects individuals worldwide. The lungs are most commonly affected but any organ can be involved. It has a wide range of manifestations and clinical course, which makes this condition easily confused with other diagnoses. Diagnosis of sarcoidosis is based on clinicopathologic findings and the exclusion of other causes of granulomatous disease. Its hallmark is the presence of noncaseating granulomas in affected organs. Immunosuppressive therapy is the cornerstone of the management of sarcoidosis and is indicated when there is evidence of symptomatic or progressive disease.

Keywords: sarcoidosis; low back pain; surprising adenomegaly; nephrolithiasis

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 29 anos, branco, solteiro, médico, natural do Rio de Janeiro, se apresenta à Unidade de Emergência queixando-se, há cerca de seis horas, de dor intensa em flanco direito, refratária ao uso de analgésico oral. Negava outros sintomas. Sua história patológica pregressa mencionava apenas dois episódios de artrite gotosa em primeiro pododáctilo esquerdo, há cerca de dois anos. Tabagista de 20 cigarros/dia, durante um período de 12 anos. Etilista social. Negava uso de drogas ilícitas.

Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, vigil, lúcido e orientado, preocupado com sua condição, eupneico em ar ambiente, anictérico, acianótico, corado, hidratado, afebril.

Sua pressão arterial era de 120 x 80 mmHg, a frequência respiratória registrava 16 incursões respiratórias por minuto (irpm), sua frequência cardíaca mantinha-se em torno de 76 batimentos por minuto e a temperatura axilar encontrava-se em 36,8°C.

À ausculta, o ritmo cardíaco era regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros. Pulmões limpos. Abdome era normal à inspeção, sendo a palpação superficial/profunda dolorosa em flanco direito. O fígado era palpável a 2cm do rebordo costal, indolor, superfície lisa e borda fina. Baço palpável à inspiração profunda. Traube obscuro. Timpanismo habitual, assim como a peristalse. À palpação, não se identificavam adenomegalias nas cadeias periféricas. Os membros inferiores exibiam pulsos bilateralmente palpáveis, sem edemas, além de reflexos tendinosos sem anormalidades.

Submetido à tomografia computadorizada de abdome e pelve (Figuras 1 a 4), a qual revelou a presença de cálculo renal radiopaco, de 2mm, localizado na junção ureterovesical direita, com dilatação do sistema pielocalicial, além de linfonodomegalias no hilo hepático, pericelíacas e retroperitoneais, com esplenomegalia concomitante.

Paciente foi medicado, mantido sob analgesia regular e, diante destes achados, internado para melhor elucidação diagnóstica. Foi solicitada tomografia de tórax (Figuras 5 a 8), que identificou múltiplas adenomegalias mediastinais/paratraqueais, junto ao tronco da artéria pulmonar e aos hilos, infracariniais, bem como espessamento intersticial periférico no lobo superior direito. Realizou exames laboratoriais, os quais se encontram na Tabela 1.

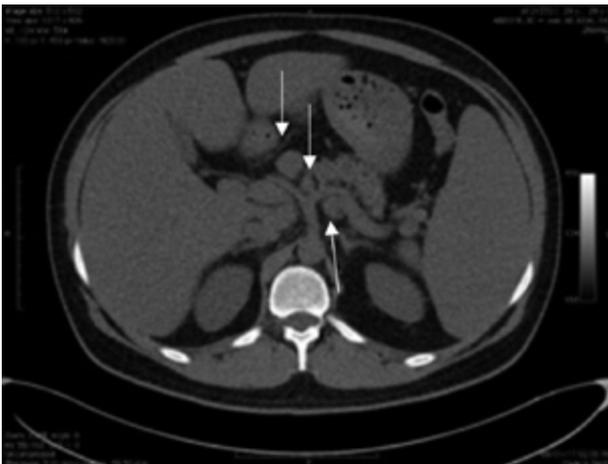


Figura 1

Presença de múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, a maior pericelíaca, além de esplenomegalia.



Figura 2

Presença de múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, a maior pericelíaca, além de esplenomegalia.



Figuras 3 e 4

Esplenomegalia/dilatação pielocalicial direita. Presença de cálculo de 2mm na junção ureterovesical direita.

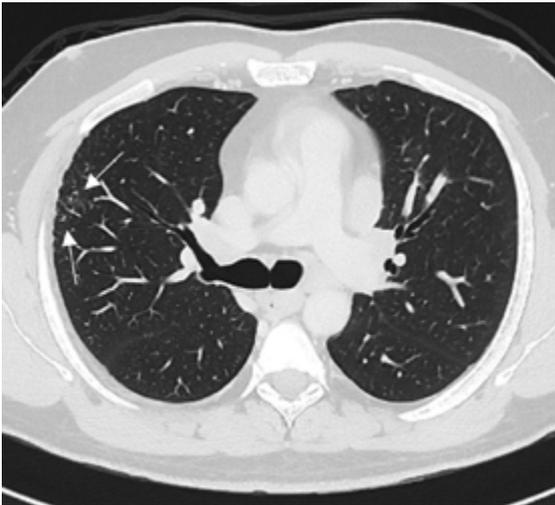


Figura 5

Espessamento intersticial periférico em LSD.



Figura 6

Múltiplas adenomegalias mediastinais / paratraqueais, junto ao tronco da pulmonar e nos hilos.



Figuras 7 e 8

Múltiplas adenomegalias mediastinais / paratraqueais, junto ao tronco da pulmonar e nos hilos.

Tabela 1

Exames laboratoriais da admissão

| | |
|--|--|
| Hemácias | 4.83 milhões/mm ³ |
| Hemoglobina | 13,5g/dL |
| Hematócrito | 41,4% |
| VCM | 85,9fl |
| Leucócitos | 6,5 mil/mm ³ |
| Basófilos | 0% |
| Eosinófilos | 5% |
| Mielócitos | 0% |
| Metamielócitos | 0% |
| Bastões | 3% |
| Linfócitos | 18% |
| Monócitos | 13% |
| Plaquetas | 204 mil/mm ³ |
| VHS | 44mm (VR: até 15mm) |
| FAN | não reagente |
| Proteínas totais | 9,1 g/dL |
| Albumina | 4,6 g/dL |
| Globulina | 4,5 g/dL |
| AST | 42 U/L |
| ALT | 149 U/L |
| GGT | 827 U/L |
| FA | 203 U/L |
| Eletroforese de imunoglobulinas | IgG1 e IgG3: normais IgG2: 640 mg/dL (VR: até 640) IgG4: 279 mg/dL (VR: até 140) |
| PCR | 1,61 mg/dL (VR: < 0,5) |
| Angiotensina convertase | 251,4 U/L (VR: até 70) |
| IGRA | não reagente |
| Sorologias: herpes simples, citomegalovírus, toxoplasmose, mononucleose e HIV | não reagentes |

Levando em consideração tais achados e a suspeita diagnóstica de sarcoidose, foi solicitada biópsia de gânglio retroperitoneal, cuja análise histopatológica confirmou nossa hipótese, ao demonstrar os típicos granulomas não caseosos, produtivos, sem necrose (Figuras 9 a 11).

Realizados eletrocardiograma e exame oftalmológico, os quais foram normais.

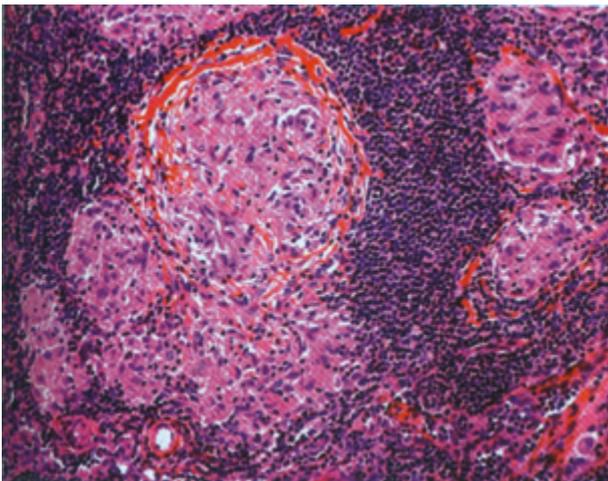


Figura 9

Linfonodo apresenta formação de granuloma epitelióide, sem necrose.

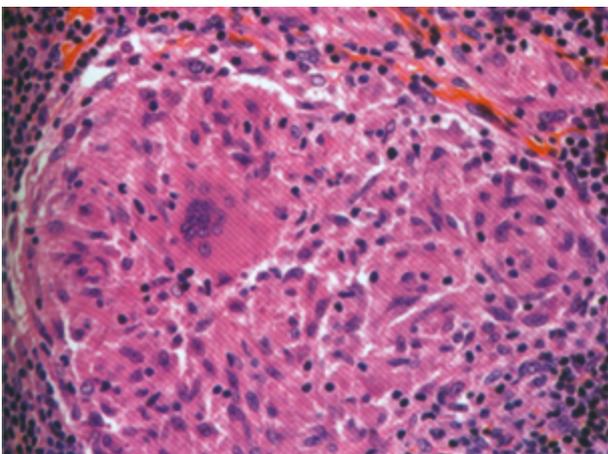


Figura 10

Linfonodo apresenta formação de granuloma epitelióide, sem necrose.

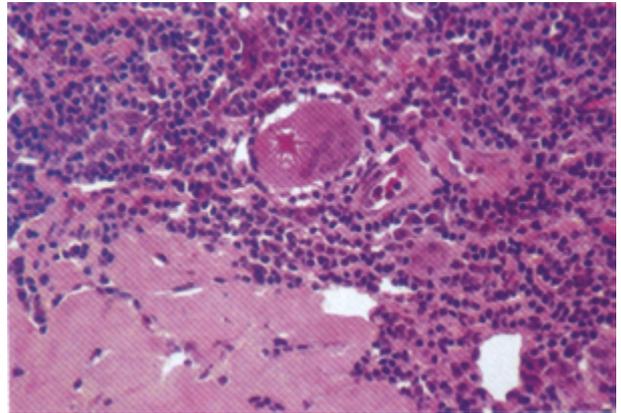


Figura 11

Verifica-se corpúsculo asteroide no interior do citoplasma de células gigantes.

Iniciada então terapia com prednisona, 60mg/dia, tendo o paciente recebido alta hospitalar para seguimento ambulatorial. Na consulta, encontrava-se assintomático e trouxe consigo resultado de nova tomografia de abdome contrastada, a qual assinalava a redução dos múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, inclusive da maior, perice-líaca, e ainda a diminuição da esplenomegalia. Ademais, tomografia de tórax corroborava a melhora do quadro, com redução significativa das múltiplas adenomegalias mediastinais e do espessamento intersticial, outrora bastante evidente. Foi instituído o desmame da prednisona, cuja dose agora encontrava-se em 40mg. O paciente manteve-se sem sintomas durante todo o tempo, tendo sido o corticoide progressivamente reduzido. Melhora laboratorial evidente com a terapêutica preconizada também pode ser vista, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2

Follow-up laboratorial corroborando a resposta ao tratamento instituído.

| | 13/02 | 26/03 | 08/04 | 12/08 |
|--------------------------------|--------------|-------|-------|-------|
| VHS | 44 | 7 | 5 | - |
| PCR | 2,3 | 0,16 | 0,25 | - |
| IgG4 | 279 | 190 | 103 | 81,6 |
| ALT | | 149 | 82 | 64 |
| AST | | 42 | 24 | 28 |
| GGT | | 827 | 550 | 534 |
| FA | | 203 | 132 | 92 |
| Globulina | 4,5 | 2,8 | 2,6 | 2,9 |
| Angiotensina convertase | 251,4 | 76,7 | 33,1 | 58 |
| HIV | não reagente | | | |
| ANCA | não reagente | | | |
| FAN | não reagente | | | |

DISCUSSÃO

A apresentação clássica da sarcoidose inclui a presença de sintomas respiratórios, como tosse e dispneia, haja vista serem os pulmões os órgãos mais frequentemente acometidos, em até 95% dos casos.⁽¹⁾ O envolvimento coincidente, pulmonar e extrapulmonar, pode ser encontrado em até 1/3 dos pacientes.⁽²⁾ No caso descrito, o paciente não apresentava nenhuma queixa ventilatória, no entanto extenso envolvimento linfonodal, hepático e esplênico foi identificado.

Enquanto a apresentação pulmonar costuma ser exuberante, o acometimento hepatoesplênico/linfonodal é frequentemente

oligossintomático ou acompanhado de manifestações inespecíficas e anormalidades laboratoriais. Ao exame físico, aproximadamente 6% dos pacientes exibem esplenomegalia⁽³⁾ e 20% podem apresentar hepatomegalia,⁽⁴⁾ sendo os típicos granulomas não caseosos vistos na biópsia hepática, com ou sem hepatomegalia, em 50% a 65% dos casos.⁽⁵⁾ Laboratorialmente, pode-se identificar a elevação de transaminases, enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase – gama-GT), hipergamaglobulinemia e aumento das provas de atividade inflamatória, representadas pela PCR e VHS. Anemia é incomum, porém, quando presente, usualmente é

resultante do quadro crônico, hiperesplenismo ou envolvimento da medula óssea. Hipercalcúria pode ser frequentemente observada e representa um promotor de cristalização importante na formação de cálculos, sendo a anormalidade metabólica mais prevalente nos pacientes com litíase renal. A dosagem sérica dos níveis da enzima conversora de angiotensina está elevada em até 75% dos casos⁽⁶⁾ não tratados de sarcoidose, entretanto possui valor limitado como teste diagnóstico devido à sua baixa sensibilidade (resultados falsos negativos), insuficiente especificidade (cerca de 10% podem ser falsos positivos), além de ser encontrada em outras condições mais frequentes, como diabetes, hipertireoidismo, tuberculose e linfoma.⁽⁷⁾

Diante da suspeita clínica, deve-se proceder, se acessível, à biópsia do órgão suspeito, sendo esta o padrão ouro para confirmação diagnóstica. Ademais, é fundamental para a exclusão de outras doenças granulomatosas, especialmente as de origem infecciosa, como as causadas por fungos e micobactérias.

O quadro histopatológico é representado por granuloma não caseoso, produtivo, sem necrose. É característico em todos os tecidos. Mostra substituição parcial e total do parênquima linfoide com o desenvolvimento de granulomas bem definidos, que se apresentam muito próximos uns dos outros, constituídos por numerosas células epitelioides espalhadas e células

gigantes, ao lado de linfócitos, plasmócitos e fibroblastos. Estão presentes nesse cenário células dentríticas (CD1 positivo), linfócitos T (CD4 e CD8 positivos) e os linfócitos B (CD20 positivos); esses últimos, menos expressivos, formam nítida disposição em torno dos granulomas epitelioides.

O estudo ultraestrutural dos macrófagos epitelioides reflete sua atividade secretória, ao caracterizar proeminentes corpos de Golgi, vesículas contendo mucoproteínas e abundante retículo endoplasmático. As células gigantes multinucleadas são do tipo Langhans e resultam da fusão de células epitelioides sob a estimulação de linfocinas. Conquanto as áreas de necrose sejam incomuns, focos de necrose fibrinoide não excluem o diagnóstico de sarcoidose. A necrose de forma extensiva, confluyente, não é observada na sarcoidose. As áreas centrais dos granulomas evidenciam depósitos de imunoglobulinas e formação de vários corpos de inclusão, como os corpúsculos asteroides (Figura 12), os corpos de Schaumann e os de Hamazaki-Wesenberg. Todos são formados nas células epitelioides ou gigantes e podem sofrer extrusão para os espaços extracelulares. A fibrose gerada pela sarcoidose mostra-se abundante em vários órgãos, com frequência interferindo com as funções cardíacas e pulmonar. O granuloma sarcoide-símile pode ocorrer nos linfonodos, durante o curso de várias neoplasias, particularmente em casos de linfoma.

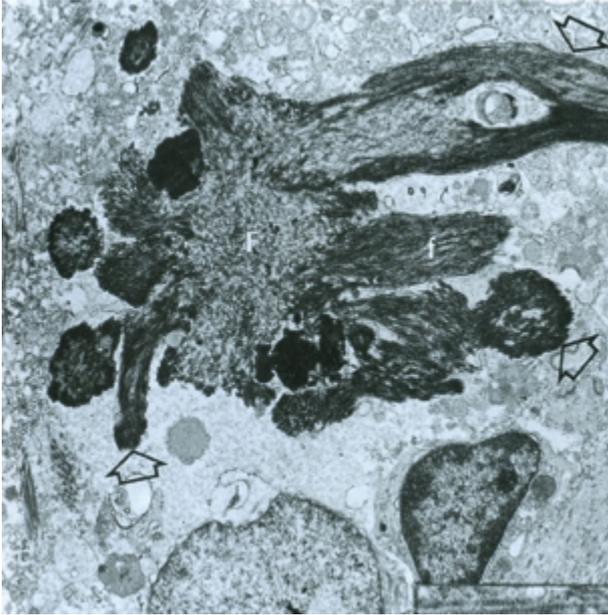


Figura 12

Corpúsculo asteroide no citoplasma de células gigantes multinucleadas. As setas indicam os prolongamentos fibrilares periféricos (x 7.750). Rosen Y., et al. *Pathol. Annu*, 1979; 14 : 405 – 439, com permissão.

A sarcoidose abdominal pode ter sua terapêutica distinta da intratorácica, sendo esta determinada pela gravidade dos sintomas, envolvimento orgânico e viabilidade cirúrgica.⁽⁸⁾ Alguns pacientes com acometimento isolado de baço ou sintomas obstructivos intestinais podem ser abordados cirurgicamente.⁽⁹⁾ Envolvimento extenso

de outros órgãos abdominais, de mais de um órgão ou sistêmico, são habitualmente manejados com corticoterapia, sendo a prednisona o fármaco de escolha inicial.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico traz a apresentação de um tema incomum, porém desafiador, no diagnóstico, na etiologia e nas formas evolutivas. Não existe, ainda, um agente etiológico, como o *Mycobacterium tuberculosis* na tuberculose, com a qual a sarcoidose divide um importante diagnóstico diferencial. Sua correlação com a síndrome da IgG4, condição recente na literatura mundial, não está ainda definida, e nos surpreende a elevação deste marcador no presente caso, bem como sua diminuição e normalização após a corticoterapia. Adenomegalia, infiltrado pulmonar, alterações de enzimas hepáticas e arritmias idiopáticas nos remetem à possibilidade do diagnóstico desta infrequente condição, a sarcoidose.

Devemos, pois, conhecer suas minuciosas formas de apresentação, sua diversidade de órgãos envolvidos e recordá-la sempre, especialmente diante de quadros “idiopáticos” e de difícil diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-1889.
2. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration*. 2005 Jan-Feb;72(1):3-6.
3. Salazar A, Mañá J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis*. 1995 Sep;12(2):131-4.

4. Warshauer DM, Lee JK. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jan;182(1):15-28.
 5. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Feb;28(1):83-101.
 6. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis – its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1989 Jan;26 (Pt 1):13-8.
 7. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung.* 2016 Feb;194(1):91-5.
 8. Kataoka M, Nakata Y, Hiramatsu J, et al. Hepatic and splenic sarcoidosis evaluated by multiple imaging modalities. *InternMed.* 1998 May;37(5):449-453.
 9. Tu C, Lin Q, Zhu J, et al. Isolated sarcoidosis of accessory spleen in the greater omentum: a case report. *Exp Ther Med.* 2016 Jun;11(6):2379-2384.
-

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

Normas para publicação

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

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

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

Conflito de interesses

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

Revisão por Pares

Todos os originais enviados para publicação na “Medicina Ciência e Arte” são submetidos à revisão editorial. Normalmente, cada manuscrito é submetido de forma anônima pelo Editor a 3 Revisores (pelo menos 2). Se o Editor receber revisões conflitantes, o artigo é sempre enviado a 1 ou 2 Revisores adicionais, antes da decisão final do Editor. Se julgado necessário pelo Editor ou pelos Revisores, estudos estatísticos incluídos no manuscrito serão analisados por um especialista da área. Artigos de revisão, avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico, são, em geral, escritos mediante convite por profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Metanálises estão incluídas nessa categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao conselho editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Os artigos deverão estar escritos em português ou inglês, de acordo com a ortografia oficial.

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

Tipos de Colaboração

Artigos de Revisão e de Atualização

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

Relato de Caso

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

Figuras/Ilustrações

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

Tabelas

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

Referências Bibliográficas

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

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

Artigos de Periódicos e Revistas

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

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

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

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

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

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



CREMERJ

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

