



MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 3 | número 1 | 2024

ISSN 2764-7064 (impressa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 3 | número 1 | 2024

MEDICINA

Ciência e Arte

Editor-chefe

José Galvão-Alves

Co-editor

Leandro Reis Tavares

Secretaria Científica

Bruna Cerbino de Souza

Coordenador Institucional (CREMERJ)

Walter Palis Ventura

Conselho Editorial

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Anna Gabriela Fuks

Antônio Rodrigues Braga Neto

Cláudia Burlá

Daniel Goldberg Tabak

Francisco José Barcellos Sampaio

Henrique Sérgio Moraes Coelho

João Gonçalves Pantoja

José Roberto Ramos

Juliana de Seixas Correa

Luiz José de Souza

Luiz Roberto Fernandes Costa

Marcos Freitas Knibel

Maria Marta Regal de Lima

Maurício Cunha Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

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

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Walter Palis Ventura

Primeiro Vice-Presidente

Luiz Fernando Nunes

Segundo Vice-Presidente

Marcelo Veloso Peixoto

Secretário Geral

Yuri Salles Lutz

Primeiro Secretário

Ricardo Farias Júnior

Segundo Secretário

Sylvio Sergio Neves Provenzano

Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Luiz Zamagna

Primeira Tesoureira

Katia Telles Nogueira

Corregedor

Roberto de Castro Meirelles de Almeida

Vice-Corregedor

Benjamin Baptista de Almeida

ISSN versão impressa: 2764-7064

ISSN versão online: 2764-7072

Bibliotecária do CREMERJ: **Cintia Baixas**

A revista está também disponível online:

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

© 2023 CREMERJ. Todos os direitos reservados.

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

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

06	EDITORIAL/EDITORIAL
	CREMERJ – a “Casa do Médico” CREMERJ – the “House of Physician” <i>José Galvão Alves</i>
07	ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES
	Importância do Microbioma Intestinal em Gastroenterologia Importance of Intestinal Microbiome in Gastroenterology <i>Maria do Carmo Friche Passos</i>
19	O Mesentério e a Mesenterite The Mesentery and Mesenteritis <i>Marta Carvalho Galvão</i>
28	Pancreatite Aguda - Definição, Patogênese, Classificação, Diagnóstico Acute Pancreatitis - Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis <i>José Marcus Raso Eulálio, Thales Penna de Carvalho, José Eduardo Ferreira Manso</i>
51	Doença venosa crônica em mulheres Chronic venous disease in women <i>Aleides José Araújo Ribeiro, Alice de Oliveira Ribeiro, Filipe Kleinman Fiorelli, Gabriel Amim Fiorelli, Henrique Amim Fiorelli, Bernardo Cunha Senra Barros, Rossano Kepler Alvim Fiorelli, Stênio Karlos Alvim Fiorelli, André Luiz Malavasi Longo de Oliveira, Juliana de Miranda Vieira, Marcos Arêas Marques</i>
60	Denervação Simpática Renal no tratamento da Hipertensão Arterial Não Controlada Renal Denervation for the treatment of uncontrolled arterial hypertension <i>Esmeralci Ferreira, Valerio Fuks</i>
74	CASO CLÍNICO/CASE REPORT
	A importância do diagnóstico diferencial entre dengue e febre maculosa: relato de caso The importance of differential diagnosis between dengue and spotted fever: case report <i>Raphaela Gomes de Carvalho, Ellen de Brito Oliveira dos Santos, Aline Pereira Pessanha, Luiz José de Souza</i>
80	MEDICINA E ARTE/MEDICINE AND ART
	Bastão de Asclépio ou Caduceu de Hermes – Qual é o verdadeiro símbolo da Medicina? Rod of Asclepius or Caduceus of Hermes – What is the true symbol of Medicine? <i>Antônio Braga, Jorge Rezende-Filho</i>
88	INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

CREMERJ – a “Casa do Médico”

CREMERJ – the “House of Physician”

José Galvão Alves | Conselheiro do CREMERJ / Editor-chefe da Revista Medicina, Ciência e Arte

O Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro é o representante oficial do Conselho Federal de Medicina em nosso Estado, órgãos responsáveis pela orientação e vigília do ato médico dentro dos preceitos éticos e humanistas.

Em 2022, então exercendo o glorioso cargo de secretário geral da Academia Nacional de Medicina (ANM), fui convidado pelo presidente do CREMERJ, Dr. Walter Palis Ventura, a criar uma Revista Científica do Conselho Regional de Medicina, o que muito me orgulhou e alegrou, um sonho que acalentava em meu coração. Um meio de ajudar os médicos do meu estado a se manterem mais atualizados e estimulados com a arte da medicina.

Lembrei-me de uma frase do Professor Pinkwas, ilustre e sábio Reumatologista, coordenador de meu internato no Hospital São Francisco de Assis (UFRJ) em 1976: “Estudar pode ser entediante, mas saber é tão bom que compensa.”

Esta seria uma boa oportunidade de contribuir para nosso “Conselho” e retribuir tantos ganhos, ensinamentos e carinho que recebi nesta cidade maravilhosa.

Precisamos permitir o reencontro dos médicos com seus princípios; o amor à medicina só perpetua em quem a desempenha dentro dos princípios acadêmicos e éticos.

É muito mais simples acolher aquele que sofre quando nos sentimos também acolhidos por nossa casa e estamos satisfeitos, plenos, no exercício de nossa profissão.

É preciso que o CREMERJ – a Casa do Médico – lidere este movimento de “atender com humanismo e saber.”

Neste sentido, a Revista “Medicina Ciência e Arte”, acessível aos mais de 70.000 médicos do Estado do Rio de Janeiro, deve ser vista como um princípio de união entre os médicos e de estímulo para nosso exercício com sabedoria e conhecimento.

O CREMERJ é uma entidade que tem por princípio o compromisso com a ética, o bem-estar e a saúde dos pacientes. Nesse sentido, devemos ser um órgão acolhedor, afetivo e respeitoso com a história do médico e da medicina, e juntos seremos mais fortes!!!

Importância do Microbioma Intestinal em Gastroenterologia

Importance of Intestinal Microbiome in Gastroenterology

Maria do Carmo Friche Passos

Pós-Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de Harvard/EUA

Membro da American Gastroenterology Association

Ex-Presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia

Correspondência

Maria do Carmo Friche Passos

Bios.Nad – Rua Aimorés 3140/307-10

Belo Horizonte - MG – CEP: 30140073

E-mail: mcpassos@medicina.ufmg.br

RESUMO

A microbiota intestinal presente no sistema digestivo humano é extremamente variada e abriga trilhões de microrganismos. O microbioma intestinal é moldado no nascimento, enquanto inúmeras variáveis genéticas, dietéticas e ambientais influenciam sobretudo a sua composição. Na última década, a investigação relativa ao microbioma intestinal humano explodiu e a importância da microbiota intestinal na saúde do hospedeiro se tornou amplamente reconhecida. Mudanças na composição e na função da microbiota intestinal pode alterar a digestão, a permeabilidade intestinal, as respostas imunológicas e metabólicas. Pesquisas recentes sugerem que alterações específicas da microbiota intestinal podem estar associadas ao desenvolvimento de diversas doenças gastrointestinais, incluindo síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doença celíaca e neoplasias digestivas. Estas alterações são frequentemente referidas como “disbiose”, um termo genérico que designa a redução da biodiversidade da microbiota intestinal e alterações na sua composição. Nesta revisão, destacamos o papel fundamental do microbioma intestinal na fisiopatologia das doenças gastrointestinais.

Palavras-chave: microbiota intestinal; microbioma; disbiose; doenças gastrointestinais; probióticos.

ABSTRACT

The gut microbiota present in the human digestive system is incredibly varied and is home to trillions of microorganisms. The intestinal microbiome is shaped at birth, while numerous genetic, dietary and environmental variables mainly influence its composition. In the last decade, research into the human gut microbiome has exploded and the importance of the gut microbiota in host health has become widely recognized. Changes in the composition and function of the intestinal microbiota can alter digestion, intestinal permeability, immunological and metabolic responses. Recent research suggests that specific changes in the intestinal microbiota may be associated with the development of several gastrointestinal diseases, including irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, celiac disease and digestive neoplasms. These changes are often referred to as “dysbiosis”, a generic term that designates the reduction in the biodiversity of the intestinal microbiota and changes in its composition. In this review, we highlight the fundamental role of the intestinal microbiome in the pathophysiology of gastrointestinal diseases.

Keywords: gut microbiota; microbiome; dysbiosis; gastrointestinal diseases; probiotics.

1. INTRODUÇÃO

A microbiota humana é composta por um conjunto diverso de microrganismos que colonizam diferentes regiões do corpo, como a pele, as mucosas e o trato gastrointestinal (TGI). Esses microrganismos estão envolvidos em numerosas funções orgânicas fundamentais à vida humana, desempenhando um papel crucial na manutenção

da homeostase do hospedeiro. Nas últimas décadas, numerosas pesquisas nessa área vêm contribuindo significativamente para a compreensão da função microbiota e sua relação com a saúde humana.^(1,2)

Os cientistas definem a microbiota como o conjunto de microrganismos (bactérias, arqueias, eucariontes, vírus e fungos) presentes em determinado ambiente ou hospedeiro (como a microbiota intestinal nos seres humanos).⁽³⁾ O TGI alberga a maior parte desses microrganismos, presentes, predominantemente, na porção distal do intestino delgado e no cólon.⁽³⁻⁵⁾ O termo microbioma compreende todo o *habitat*, incluindo os microrganismos (bactérias, arqueias, eucariontes e vírus), os seus genes (bacterioma, microbioma, arqueoma e viroma) e condições ambientais externas, tendo um profundo efeito na saúde humana.⁽⁵⁾

O microbioma é uma realidade complexa não apenas pelo número e diversidade de espécies de microrganismos, mas também pela forma como as espécies de microrganismos interagem entre si e com o hospedeiro.^(3,4) Nos últimos anos, especialmente com o desenvolvimento de sofisticadas técnicas metagenômicas, as pesquisas nessa área se intensificaram transformando de forma radical os nossos conhecimentos sobre a microbiota, seu sequenciamento genético, sua relação com a manutenção da saúde do ser humano ou o desencadeamento de inúmeras doenças.^(4,5)

Acredita-se que anormalidades de suas funções, sobretudo imunológicas e

metabólicas, podem originar ou favorecer o aparecimento de numerosas doenças digestivas e extradigestivas⁽⁶⁻⁹⁾ como doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome do intestino irritável (SII), neoplasias, dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, depressão, autismo, dentre tantas outras, como mostra a Figura 1.⁽¹⁰⁾

2. MICROBIOTA/MICROBIOMA INTESTINAL

A microbiota intestinal consiste em um ecossistema complexo, constituído por centenas de milhares de microrganismos que colonizam o tubo digestivo.⁽⁶⁻⁸⁾ Estima-se que existam mais de 40 trilhões de células bacterianas presentes no cólon de um ser humano adulto. Os microrganismos presentes no TGI adicionam uma média de 600.000 genes a cada ser humano.⁽⁹⁾ No âmbito de espécies e cepas, a diversidade microbiana entre indivíduos é enorme e cada um de nós apresenta um padrão próprio de distribuição e composição bacteriana, determinado, em parte, pelo genótipo do hospedeiro, pela colonização intestinal que se inicia ainda *in utero* e por hábitos alimentares.⁽⁶⁾

A microbiota intestinal dos adultos é dominada por dois filos, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, que compreendem cerca de 90% de todas as espécies de bactérias intestinais.^(6,7) Outros filos encontrados em menores proporções são *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* e *Verrucomicrobia*.⁽⁷⁻⁸⁾

As populações de microrganismos sofrem variações ao longo do TGI de acordo com o pH, conteúdo de bile e tempo de trânsito intestinal.⁽⁶⁻⁸⁾ A distribuição da microbiota varia de acordo com a sua localização no tubo digestivo. No estômago e duodeno, por exemplo, em decorrência do suco gástrico ácido e enzimas pancreáticas, a densidade bacteriana é bastante baixa, contudo vai gradativamente aumentando no intestino delgado distal, alcançando a maior concentração (10^{11} - 10^{13} bactérias/g) no cólon, onde predominam os anaeróbios.^(9,10)

Vários fatores como o tipo de parto e de aleitamento, o estilo de vida, a dieta, o uso de medicamentos, as condições higiênicas e ambientais são capazes de interferir diretamente no perfil da microbiota intestinal, que vai se modificando de forma individualizada nos primeiros anos de vida, tornando-se na idade adulta de maior complexidade e relativa estabilidade.^(6,7,10) Desse modo, a composição tanto quantitativa como qualitativa da microbiota intestinal é de fundamental importância, determinando um papel protetor à saúde do hospedeiro.^(7,10-12)

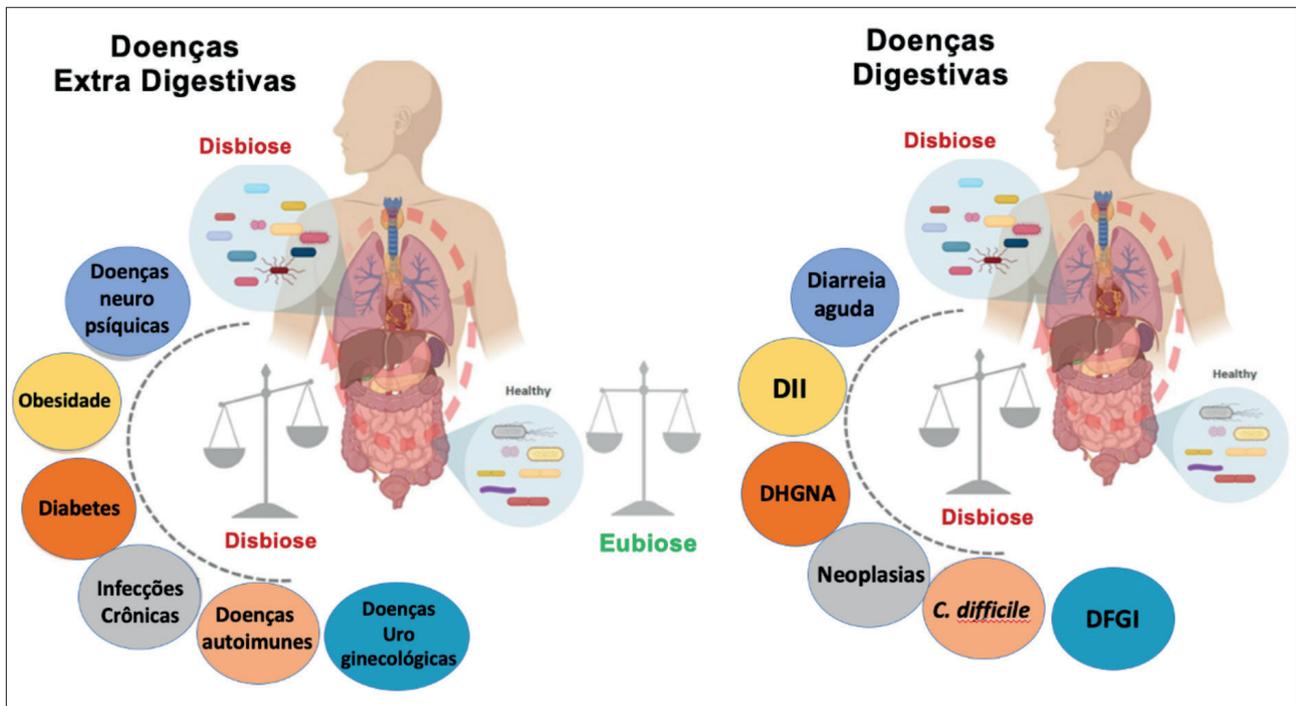


Figura 1

Relação entre disbiose e doenças do ser humano: Possível relação do microbioma intestinal com doença do ser humano (disbiose).

DII: Doença inflamatória intestinal; DFGI: Doenças funcionais gastrointestinais; DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica.

Adaptado de Singhvi M, et al. Indian J Microbiol. 2020;60:26-36⁽¹⁰⁾

Investigações recentes demonstraram que ocorre uma associação dinâmica de benefícios mútuos (simbiose) entre o ser humano e o seu microbioma intestinal e que este exerce um papel essencial nas funções imunológicas, metabólicas e motoras, bem como na digestão e absorção de nutrientes.^(1,4) Em condições de eubiose, o microbioma intestinal atua como uma verdadeira barreira a agentes potencialmente agressivos, competindo com patógenos por nutrientes e sítios de ligação, produzindo substâncias inibitórias e impedindo a penetração de patógenos na mucosa intestinal.^(1,2,5)

Uma das principais funções do microbioma intestinal é sintetizar neurotransmissores e neuromoduladores, como, por exemplo, dopamina, serotonina, triptofano e serotonina, capazes de influenciar nas funções cerebrais e no comportamento, tendo, assim, participação direta no eixo cérebro-intestino.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Como resultado desses novos conhecimentos o seu conceito se expandiu, sendo designado atualmente como “eixo cérebro-intestino-microbioma”, destacando, desse modo, a importância do microbioma na comunicação entre os dois cérebros, como mostra a Figura 2.⁽¹⁴⁾

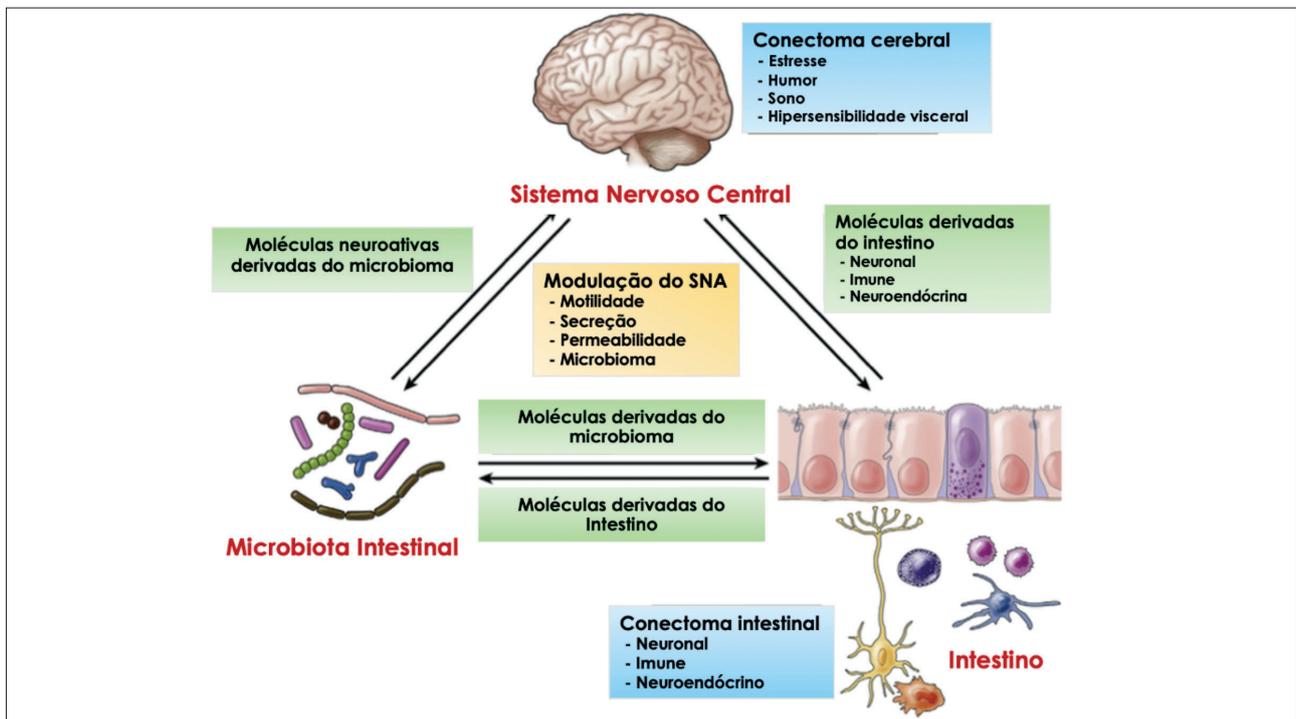


Figura 2

Eixo cérebro-intestino-microbioma: O microbioma intestinal comunica-se com o conectoma intestinal, células neuronais, gliais, endócrinas e imunológicas através de metabólitos microbianos, enquanto alterações na função intestinal podem modular o comportamento microbiano intestinal.

SNA: Sistema Nervoso Autônomo.

Adaptado de Martin CR et al. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;6:133-48.⁽¹⁴⁾

3. MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS GASTROENTEROLÓGICAS

Atualmente, existem pesquisas envolvendo o microbioma em todas as áreas da gastroenterologia. Acredita-se que os microrganismos participem efetivamente da fisiopatologia de doenças esofágicas, gástricas, intestinais, hepatobiliares e pancreáticas.^(3,5,13) Nesse artigo, destacamos a possível participação da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável, nas doenças inflamatórias intestinais, na doença celíaca, nas neoplasias e nas doenças metabólicas (esteatohepatite não alcoólica).

3.1. Síndrome do Intestino Irritável

Embora a etiopatogenia da síndrome do intestino irritável (SII) não seja totalmente conhecida, diversas alterações fisiopatológicas são descritas, tratando-se provavelmente de uma desordem multifatorial. Nos últimos anos, vários pesquisadores demonstraram uma evidente alteração da microbiota (disbiose) em parcela significativa de pacientes com SII.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Um dos mais fortes indícios da importância da microbiota e da inflamação de baixo grau na etiologia da SII é o aparecimento de sintomas crônicos compatíveis com a SII após um quadro de gastroenterite aguda.^(18,19) A SII pós-infecção (SII-PI) tem sido descrita após infecções bacterianas (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*), viróticas (rotavírus, adenovírus, calicivírus)

e parasitárias (*Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*).⁽¹⁹⁾ Estima-se que até 20% dos pacientes com quadro de gastroenterite aguda possam desenvolver sintomas compatíveis com a SII, destacando-se alguns fatores considerados de risco para o seu aparecimento, como sexo feminino, toxicidade do microrganismo, diarreia prolongada e presença de eventos estressantes durante o curso da infecção (ansiedade e depressão).^(15,18,19) Considera-se ainda que a gravidade do quadro inicial (baseando-se na necessidade de busca ao serviço de urgência e hospitalização) é o principal fator preditivo para o desenvolvimento de um quadro crônico compatível com a SII-PI.⁽¹⁹⁾

Outro dado importante é a presença frequente de supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com SII.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Um estudo realizado por Pimentel e colaboradores observou clara associação entre a presença de supercrescimento bacteriano e redução das células intersticiais de Cajal, o que poderia explicar o desenvolvimento da SII-PI.⁽¹⁸⁾ Evidências na literatura sugerem que terapias capazes de modular a microbiota intestinal como dieta, antibióticos, probióticos, prebióticos e até mesmo o transplante fecal, podem melhorar os pacientes com SII, reforçando o papel da disbiose na etiopatogenia da síndrome.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

Ensaio clínico controlado compararam o efeito de antibióticos *versus* placebo no tratamento de pacientes com SII, demonstrando melhora dos sintomas, especialmente da diarreia e flatulência, no

grupo que recebeu a substância ativa.⁽¹⁷⁾ Pimentel e colaboradores demonstraram que um tratamento único com rifaximina durante uma semana pode melhorar os sintomas da SII em 46% a 90% dos pacientes.⁽¹⁸⁾

Dois estudos relataram melhora significativa da dor e distensão abdominal com o emprego de probióticos contendo *Bifidobacterium infantis* 35624. Foi também observado que a suplementação com algumas cepas de *Lactobacilos* associa-se com diminuição de sintomas relacionados à produção de gases em pacientes com SII.⁽⁸⁾ Revisões sistemáticas incluindo estudos controlados e randomizados demonstram que os probióticos são superiores ao placebo no alívio dos sintomas da síndrome.⁽²⁰⁾ Poucos trabalhos controlados mostraram a eficácia do transplante de microbiota fecal na SII, mas os resultados iniciais são bastante promissores.^(17,18)

3.2. Doenças Inflamatórias Intestinais

Tem sido grande o interesse dos pesquisadores em avaliar uma possível participação da microbiota intestinal na complexa etiopatogenia das DII.^(3,5,21) Estudos iniciais baseados em culturas de material fecal observaram redução significativa da biodiversidade da microbiota intestinal tanto em pacientes com doença de Crohn como naqueles com retocolite ulcerativa.⁽²¹⁻²³⁾ Certamente, apenas a alteração da diversidade não determina o aparecimento

da DII, sendo indispensável um genótipo suscetível, o que ocorre na presença de mutações específicas.^(22,23)

Algumas pesquisas comprovaram que a concentração de bactérias na mucosa colônica é substancialmente maior em pacientes com DII do que em voluntários saudáveis, e esta concentração aumenta também de acordo com a gravidade da doença.⁽²²⁾ Tem sido observada uma redução dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* e aumento concomitante de *Proteobacterias* e *Actinobacterias*. Destaca-se ainda uma tendência para o excesso de organismos pró-inflamatórios com concomitante depleção de organismos com propriedades anti-inflamatórias, como o *Faecalibacterium prausnitzii*.⁽²¹⁻²³⁾

Foram descritas mutações do gene *NOD2* (proteína intracelular de oligomerização de nucleotídeos) que podem se associar ao aparecimento da doença de Crohn; variações do gene receptor de interleucina (IL-23) são observadas tanto na doença de Crohn como na retocolite ulcerativa. Verificou-se que a disfunção de *NOD2* causa a translocação de bactérias entéricas para a lâmina própria, com alteração da expressão de citocinas. Tais achados observados em animais de experimentação e em pacientes com DII sugerem que a microbiota intestinal, de fato, parece desempenhar importante papel na etiopatogenia da doença de Crohn e retocolite ulcerativa.⁽²¹⁻²³⁾

Os probióticos parecem capazes em aliviar os sintomas de parcela de pacientes com DII.^(22,24) Alguns autores evidenciaram

que cepas probióticas de VSL#3 (contendo diferentes tipos de lactobacilos, bifidobacterias e estreptococos) são capazes de induzir remissão clínica em um subgrupo de pacientes com retocolite ulcerativa.^(8,24) Este probiótico também se mostrou eficaz na prevenção da pouchite.⁽²⁴⁾ Novas cepas probióticas, teoricamente capazes de modular a microbiota intestinal, inibir a colonização e aderência de bactérias patogênicas aos enterócitos e diminuir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, são aguardadas e poderão, de fato, participar do arsenal terapêutico das DII^(8,24) Embora alguns ensaios clínicos iniciais tenham evidenciado que o transplante fecal seja capaz de promover indução da remissão clínica em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, os resultados ainda são bastante controversos na literatura.^(21,23)

3.3. Doença Celíaca

Além dos conhecidos mecanismos imunológicos e genéticos, acredita-se que fatores ambientais e a microbiota intestinal possam ter participação efetiva na fisiopatologia da doença celíaca.⁽²⁵⁾ Trabalhos recentes evidenciam a presença de uma disbiose intestinal nesses pacientes (tanto no grupo não tratado como naqueles tratados com a dieta isenta de glúten), quando comparados a indivíduos saudáveis. De fato, alguns genes alterados na doença celíaca parecem ter papel importante na colonização bacteriana e na sua sensibilização. Por outro lado, a disbiose parece

capaz de provocar uma resposta anormal ao glúten (e a outros fatores ambientais promotores da doença) em indivíduos geneticamente predispostos.⁽²⁵⁾

Foi observado que a dieta isenta de glúten favorece a diminuição de bactérias consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, e o aumento de bactérias Gram-negativas como *E. coli* e *Bacteroidetes*.⁽²⁶⁾ Para se compreender se a disbiose intestinal é a causa ou a consequência da doença, são necessários estudos em indivíduos saudáveis de famílias com risco aumentado da doença.⁽²⁵⁾ Estas investigações poderão revelar quais os genes e genótipos estão envolvidos, assim como identificar fatores microbianos capazes de influenciar o desenvolvimento da tolerância oral ao glúten. É possível que cepas específicas de probióticos ou os posbióticos se mostrem, no futuro, de valia no tratamento e até mesmo na prevenção da doença celíaca.^(25,26)

3.4. Neoplasias gastrointestinais

Diversas espécies microbianas participam direta ou indiretamente na gênese de um número substancial de neoplasias malignas.⁽²⁷⁾ Estima-se que pelo menos 15% de todos os casos de câncer estão relacionados a agentes infecciosos.⁽²⁸⁾ Microrganismos entéricos podem promover a carcinogênese através de diferentes mecanismos, como a indução de inflamação, aumento da proliferação celular, alteração da dinâmica das

células-tronco, assim como pela produção de algumas substâncias como o butirato, capazes de afetar a integridade do DNA e a regulação imune.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Estudos em animais de experimentação e em humanos têm identificado espécies efetoras e/ou inter-relações entre os membros da comunidade microbiana do estômago e do cólon, o que aumenta o risco do desenvolvimento de lesões malignas nestes órgãos.⁽²⁹⁾

Os estudos clínicos envolvendo a participação da microbiota intestinal no desenvolvimento das neoplasias digestivas ainda são bastante limitados em razão do baixo número de pacientes incluídos e do curto período de acompanhamento. É possível que as diversas estratégias de manipulação da microbiota e/ou a resposta imune do hospedeiro a esses microrganismos poderão futuramente prevenir ou mesmo tratar determinados tipos de neoplasias gastrointestinais.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Câncer de Esôfago

Embora ainda existam poucas pesquisas sobre os efeitos da microbiota no desenvolvimento do câncer de esôfago é possível considerar que alterações da microbiota gástrica possam contribuir para o aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago – particularmente aqueles que surgem próximo à junção gastroesofágica.⁽²⁷⁾ Alguns trabalhos sugerem que a microbiota endógena do esôfago difere entre

indivíduos com mucosa esofágica normal e aqueles portadores de esôfago de Barrett.⁽²⁸⁾ Os estudos nessa área ainda são embrionários, mas é provável que a diferenciação entre os microbiomas esofágico e gástrico venha se constituir em fator importante para futuras investigações.

Câncer Gástrico

Há alguns anos reconhece-se que o *H. pylori* inicia a cascata inflamatória no estômago que progride através da gastrite crônica para metaplasia intestinal, atrofia gástrica e câncer, sendo considerado um carcinógeno do tipo 1A pela OMS.⁽³⁰⁾ Contudo, somente a minoria dos pacientes infectados desenvolve câncer gástrico e a bactéria está ausente ou minimamente presente nas lesões neoplásicas do estômago. Recentemente, estudos em animais de experimentação demonstraram que a microbiota que se desenvolve no estômago, em resposta às condições de baixa acidez, também participa da cascata da carcinogênese gástrica.^(27,30) Assim sendo, as inter-relações entre o *H. pylori* e a microbiota gástrica *não H. pylori* representam um novo desafio ao dogma da carcinogênese gástrica.

Câncer Colorretal

O microbioma intestinal, juntamente com fatores ambientais, como a dieta e o estilo de vida, têm sido considerados por renomados pesquisadores como potenciais promotores do desenvolvimento do câncer

colorretal (CCR).⁽²⁷⁻²⁹⁾ Não está claro se existem microrganismos específicos particularmente patogênicos (participando diretamente da carcinogênese) ou se o processo requer interações específicas entre os tecidos do hospedeiro e a microbiota colônica.^(27,28) Análises do microbioma fecal de pacientes com CCR têm demonstrado aumento das espécies de *Bacteroides*, diminuição de bactérias produtores de butirato e aumento daquelas potencialmente patogênicas.⁽²⁹⁾ Alguns microrganismos, como o *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*, estão relacionados ao desenvolvimento e progressão do câncer colorretal. A presença dessas bactérias em tecidos tumorais indica maior agressividade da doença.⁽³¹⁾ Foi observado que a microbiota presente na lesão neoplásica difere daquela encontrada na mucosa colônica circunvizinha (normal), com maior abundância de *Coriobacteriaceae*. É provável que as alterações da microbiota junto ao câncer estejam relacionadas com a disponibilidade de nutrientes e outras condições criadas pelas próprias células neoplásicas.⁽³¹⁾

Estudos experimentais empregando cepas probióticas específicas têm evidenciado resultados encorajadores, sugerindo que estes produtos são capazes de inibir o CCR ao interferir no sistema imune e apoptose, sendo capaz de modular as bactérias intestinais e seu metabolismo.⁽²⁴⁾ Tem sido demonstrado que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* induzem apoptose e inibem a

proliferação de células cancerígenas de pacientes com CCR. As espécies *L. johnsonii* e *L. reuteri* em altas concentrações podem levar a danos nas membranas de células cancerígenas e causar a liberação elevada de lactato desidrogenase. Metabólitos derivados das espécies de *L. plantarum* apresentam efeitos antiproliferativos e indução de apoptose em células afetadas.⁽³²⁾ A combinação de sobrenadantes celulares com ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) aumenta a expressão gênica pró-apoptótica, assim como aumenta a citotoxicidade em células cancerígenas.⁽³¹⁾

MICROBIOTA E DOENÇAS METABÓLICAS

A microbiota intestinal contribui diretamente para a metabolização de nutrientes e vitaminas essenciais para a viabilidade do hospedeiro, colaborando para a obtenção de energia a partir dos alimentos.^(5,6) Esta energia é adquirida especialmente através da fermentação de carboidratos não absorvíveis em uma reação que induz a produção de AGCC, hidrogênio e dióxido de carbono. É também importante ressaltar que a microbiota intestinal tem participação direta no metabolismo dos ácidos biliares provenientes do colesterol da dieta.⁽¹⁰⁾ No intestino, os ácidos biliares primários ligam-se a receptores celulares, promovem a absorção das gorduras e vitaminas lipossolúveis e ligam-se a receptores celulares, como o TGR-5, que ao serem ativados desencadeiam diversos efeitos

metabólicos protetores como a resistência ao ganho de peso e ao desenvolvimento de esteatose hepática.^(5,6) O metabolismo anaeróbio das bactérias inclui também a fermentação proteolítica no cólon distal, originando derivados nitrogenados como aminas e amônia, alguns dos quais com efeitos carcinogênicos.⁽¹⁰⁾

OBESIDADE E ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

A obesidade surge sobretudo como consequência do consumo de alimentos altamente calóricos, carboidratos e gorduras saturadas, embora o simples aumento da ingestão calórica não seja suficiente para explicar a verdadeira epidemia atual de obesidade.⁽¹⁰⁾ Camundongos obesos possuem mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis da dieta, além de terem mais produtos de fermentação (AGCC) e menor número de calorias em suas fezes, sugerindo que nesses animais a microbiota parece auxiliar extraindo calorias adicionais da dieta.⁽³³⁾

A microbiota intestinal participa também da digestão dos polissacarídeos, incrementando a quantidade de glicose no fígado e, portanto, a lipogênese. Tem sido descrita uma microbiota humana do “tipo obeso” associada à síndrome metabólica e excesso de peso, na qual nota-se aumento da relação *Firmicutes/Bacteroidetes*.

^(5,7,33) Foi demonstrado que camundongos geneticamente obesos têm 50% menos *Bacteroidetes* e mais *Firmicutes* que os animais magros.⁽³⁴⁾ É também interessante a observação de que a administração de uma dieta de elevado teor calórico em animais de peso normal determina marcante redução de *Bacteroidetes* e incremento de *Firmicutes*³⁴. Pesquisas atuais sugerem que bifidobactérias e *Bacteroides* ssp. parecem ser capazes de proteger contra o ganho de peso, surgindo a “hipótese microbiana para a obesidade”, o que pode determinar implicações terapêuticas muito importantes no futuro.⁽³³⁻³⁵⁾

CONCLUSÃO

As alterações na composição e na função da microbiota gastrointestinal (disbiose) têm um impacto direto na saúde humana e parecem desempenhar um papel importante na etiopatogenia de várias doenças gastroenterológicas, sejam elas funcionais, inflamatórias, neoplásicas ou metabólicas.

Novas pesquisas sobre a inter-relação do microbioma intestinal com o hospedeiro serão essenciais para que possamos reconhecer as possíveis estratégias de como manipular de forma favorável os milhares de microrganismos que habitam o trato digestivo, promovendo a eubiose e combatendo as possíveis doenças digestivas associadas.

REFERÊNCIAS

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-14.
2. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022;130(12):690-705.
3. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev*. 2011;69(7):392-403.
4. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(28):36967-83.
5. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):695-705.
6. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev*. 2015;73:32-40.
7. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79.
8. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics World Gastroenterology Organization. 2023.
9. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:625913.
10. Singhvi N, Gupta V, Gaur M, Sharma V, Puri A, Singh Y, Dubey GP, Lal R. Interplay of Human Gut Microbiome in Health and Wellness. *Indian J Microbiol*. 2020;60(1):26-36.
11. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77.
12. Colella M, Charitos IA, Ballini A, Cafiero C, Topi S, Palmirotta R, et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(28):4368-83.
13. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med*. 2022;20(1):111.
14. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148.
15. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arq Gastroenterol*. 2017;54:255-62.
16. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut Bless You: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412-31.
17. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865-77.
18. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-39.
19. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58.e7.
20. So D, Quigley EMM, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: review of mechanisms and effectiveness. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(2):103-109.
21. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3817.
22. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-37.

23. Askari H, Shojaei-Zarghani S, Raeis-Abdollahi E, Jahromi HK, Abdullahi PR, Daliri K, et al. The Role of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease-Current State of the Art. *Mini Rev Med Chem.* 2023;23(13):1376-1389.
24. Campaniello D, Bevilacqua A, Speranza B, Racioppo A, Sinigaglia M, Corbo MR. A narrative review on the use of probiotics in several diseases. Evidence and perspectives. *Front Nutr.* 2023;10:1209238.
25. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019;11(10):2375.
26. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.*;11(1):160-174.
27. Abreu MT, Peek RM Jr. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. *Gastroenterology.* 2014;146:1534-46.
28. Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med.* 2022;28(4):690-703.
29. Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, Jin C. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. *Protein Cell.* 2021;12(5):426-35.
30. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150:64-78.
31. Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.*;20(7):429-52.
32. Orlando A, Refolo MG, Messa C, Amati L, Lavermicocca P, Guerra V, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed Lactobacillus paracasei IMPC2.1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines. *Nutr Cancer.* 2012;64(7):1103-11.
33. Cai J, Rimal B, Jiang C, Chiang JYL, Patterson AD. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther.* 2022;237:108238. \
34. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3837-50.
35. Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY, Yoon SH, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:997018.

O Mesentério e a Mesenterite

The Mesentery and Mesenteritis

Marta Carvalho Galvão

Profa. de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM)

Médica Radiologista do Hospital Federal da Lagoa (RJ)

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia

Mestre em Radiologia pela UFRJ

Correspondência

Marta Carvalho Galvão

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo

Rio de Janeiro - RJ CEP 22271-110

E-mail: martagalvao11@gmail.com

RESUMO

O mesentério é um folheto duplo de peritônio que conecta o intestino à parede posterior do abdome. Hoje sabemos que ele é contínuo do delgado ao cólon, dele fazendo parte os mesocólon direito e esquerdo, o mesossigmoide e o mesorreto, tendo interface com outros órgãos da economia através do seu “hilo”. É, pois, uma plataforma anatômica na qual todos os órgãos digestivos são integrados com elementos linfático, vascular e neurológico, suportando o desenvolvimento embriológico de todos os órgãos abdominais digestivos. É assim hoje reconhecido como o 79º órgão da economia.

Mesenterite representa, genericamente, um aumento da atenuação da gordura mesentérica, usualmente descoberta à tomografia computadorizada, podendo ser uma manifestação primária ou secundária de um processo patológico, e que deve ser assinalada no laudo e ser chamada a atenção do clínico quanto a possível necessidade de maiores investigações, dependendo da apresentação clínica individual, uma vez que carcinoma e linfoma figuram dentre possíveis causas desta infiltração, embora esta associação permaneça controversa.

Palavras-chave: mesentério; mesenterite; paniculite mesentérica

ABSTRACT

The mesentery is a double sheet of peritoneum that connects the intestine to the posterior abdominal wall. Today we know that it is continuous from the small bowel to the colon, comprising the right and left mesocolon, the mesosigmoid and the mesorectum, having an interface with other organs of the economy through its “hilum”. It is, therefore, an anatomical platform in which all digestive organs are integrated with lymphatic, vascular and neurological elements, supporting the embryological development of all abdominal digestive organs. It is thus today recognized as the 79th organ of the economy.

Mesenteritis generally represents an increase in the attenuation of mesenteric fat, usually discovered on computed tomography, and may be a primary or secondary manifestation of a pathological process, and which must be noted in the report and the clinician's attention drawn as to the possible need for further investigations, depending on the individual clinical presentation, since carcinoma and lymphoma are among possible causes of this infiltration, although this association remains controversial.

Keywords: mesentery; mesenteritis; mesenteric panniculitis

Em 2017 o mesentério foi reconhecido como o 79º órgão do corpo humano, e a partir de então foi recategorizado pelo consagrado livro “Gray’s Anatomy” como tal, através de suas múltiplas funções, algumas recentemente conhecidas. Por definição, “um órgão é a parte do corpo que tem uma função vital ou específica”. Experimentos mostram que tecidos transplantados no mesentério podem permanecer viáveis e desenvolver

funções. Ele produz mais de 50 citocinas, incluindo adiponectina, resistina, adipofilina, grelina, e grande número de enzimas.^(1,2)

É, pois, uma plataforma anatômica na qual todos os órgãos digestivos são integrados a elementos linfático, vascular e neurológico. Ele suporta o desenvolvimento embriológico de todos os órgãos abdominais digestivos.

O mesentério é um folheto duplo de peritônio que conecta o intestino à parede posterior do abdome. Já havia sido descrito em 1508 por Leonardo da Vinci, e desde então permaneceu por séculos como apenas uma parte do sistema digestório.

Convencionalmente acreditava-se que havia múltiplos mesentérios conectados à linha média posterior.

Hoje sabemos que o mesentério é contínuo do delgado ao cólon, dele fazendo parte os mesocólon direito e esquerdo, o mesossigmoide e o mesorreto, tendo interface com outros órgãos da economia através do seu “hilo”.⁽²⁾

Acredita-se que esta descoberta permitirá categorizar as doenças abdominais que acometem o mesentério e, uma vez bem estabelecidas sua anatomia e estrutura, permitirá também que se conheça suas outras funções, por ora desconhecidas.⁽¹⁾

O reconhecimento do mesentério como estrutura contínua passa a identificar um modelo no qual os órgãos abdômino-pélvicos são organizados num domínio mesentérico ou não mesentérico. Isto o categoriza

como órgão e como uma plataforma onde outros órgãos (fígado, baço, intestino e pâncreas) se desenvolvem nele ou sobre ele, sendo, portanto, estruturas mesentéricas em sua origem embrionária e posição anatômica, com suas vasculaturas associadas. A continuidade mesentérica e sua conexão direta com cada órgão digestivo abdominal passa a compreender uma unidade anatômica – estas características o diferenciam do peritônio. Assim, ele não é apenas uma estrutura de fixação de alças, possuindo funções próprias vitais e especializadas, sendo rico em adipócitos que produzem proteína C-reativa, interferindo também com o metabolismo glicêmico e lipídico.⁽¹⁾

Não tem sido infrequente os clínicos e gastroenterologistas serem procurados por pacientes que, ao se submeterem a uma tomografia computadorizada do abdome pelas mais diversas indicações, serem surpreendidos por um apontamento no laudo sugerindo a presença de “mesenterite”, “aumento da atenuação da gordura mesentérica” ou “infiltração da raiz do mesentério”. A mesenterite é, portanto, um diagnóstico predominantemente radiológico. Do ponto de vista prático o clínico encontra-se usualmente frente a uma destas possibilidades:

- a) Trata-se de uma infiltração mesentérica secundária a um processo inflamatório e/ou infeccioso loco-regional manifesto clínica e/ou tomograficamente, como por exemplo apendicite aguda, doença inflamatória intestinal, pancreatite etc.

- b) Trata-se de um achado secundário que pode ser uma manifestação de uma entidade ainda não diagnosticada, que merece investigação (síndrome IgG4, linfoma e outras neoplasias, incluindo manifestação paraneoplásica).
- c) Trata-se de uma entidade primária, de causa ainda desconhecida, podendo ser autolimitada e usualmente responsivo à corticoterapia.
- d) Trata-se de um epifenômeno.

Os sintomas não variam significativamente dentre estes grupos.⁽³⁾ Dentre eles se destacam dor abdominal, distensão, diarreia, constipação, anorexia, perda de peso, fadiga, febre de origem desconhecida, ascite, derrame pleural e pericárdico, ou ser apenas um achado de imagem, sem qualquer sintoma correlato, o que, em nossa experiência, é o mais usual.⁽⁴⁾

Recentemente se tem chamado a atenção para uma forte correlação entre a infiltração mesentérica e o fumo de cigarros.

As diferentes terminologias propostas utilizam como critério o predomínio de fibrose, inflamação crônica ou necrose gordurosa, denominando respectivamente estes achados de *mesenterite retrátil* ou *esclerosante*, *paniculite mesentérica* e *lipodistrofia mesentérica*, diferenças estas que necessitariam de amostra tecidual para a avaliação patológica. Alguns autores acreditam que possam significar diferentes fases de um mesmo processo.

A grande maioria dos casos apresenta simultaneamente algum grau de fibrose, necrose ou inflamação. Paniculite mesentérica ou simplesmente mesenterite é um “umbrela term” que reflete a natureza controversa desta entidade, sendo um processo fibroinflamatório crônico, não neoplásico da gordura mesentérica, que se encontra infiltrado por linfócitos e macrófagos. O termo tem sido proposto para os casos com infiltração idiopática (Quadro 1).

O que vamos abordar aqui é a mesenterite como um achado de aumento da atenuação da gordura mesentérica à tomografia computadorizada, e sem evidências histopatológicas, portanto como manifestação primária ou secundária, mas que deve ser assinalada no laudo e ser chamada a atenção do clínico quanto à possível necessidade de maiores investigações, dependendo da apresentação clínica individual, uma vez que carcinoma e linfoma figuram dentre possíveis causas da infiltração mesentérica, embora esta associação permaneça controversa.

A tomografia computadorizada *multislice*, pela excelente resolução isotrópica e graças a

Quadro 1

Paniculite mesentérica – sinônimos

- Mesenterite retrátil ou esclerosante
- Paniculite nodular sistêmica
- Mesenterite lipoesclerótica
- Mesenterite xantogranulomatosa
- Pseudotumor inflamatório
- Lipogranulomatose esclerosante

sua versatilidade em avaliar compartimentos das mais variadas densidades (ar, partes moles, osso e, nesse caso, gordura), tem possibilitado a demonstração desta alteração com mais frequência do que no passado, talvez por isto trabalhos recentes sugeriram um aumento de incidência de 2,5% para 7,8%.⁽⁴⁾

A gordura mesentérica à tomografia computadorizada usualmente tem densidade que varia entre -100 a -160 unidades Hounsfield – (HU negativas)*.⁽⁵⁾ Quando há infiltração, esta densidade aumenta na proporção do grau de infiltração (50 HU [positivas], por exemplo).

Uma variedade de situações como edema, inflamação, neoplasia, trauma e hemorragia pode aumentar a atenuação da gordura do mesentério do intestino delgado, do mesoapêndice e mesocólon, ou envolvê-los simultaneamente. Menos frequentemente pode acometer sítios como a área peripancreática e o omento.

Ilustramos o caso de um paciente masculino, de 44 anos, branco, natural do Rio de Janeiro, que se queixava de dor epigástrica tipo cólica há cerca de 3 meses, de intensidade progressiva, que piorava com alimentação e melhorava com uso de antiespasmódicos (hioscina).

Há uma semana piorou a dor com dois episódios de vômitos, o que motivou a

consulta. Negava outras queixas digestivas, febre ou emagrecimento.

Relatava que 6 meses antes desta consulta, ao realizar uma tomografia computadorizada (TC) em razão de dor abdominal, teve diagnóstico de paniculite mesentérica e colelitíase, quando então se submeteu a uma colecistectomia, sem intercorrências (*sic*). Nega tabagismo. Etilista social.

Exame clínico: dor à palpação da região mesogástrica, sem visceromegalias.

Solicitada TC de abdome, que demonstrou infiltração mesentérica, com densidade da gordura em torno de 34 HU (positivas) e espessamento segmentar de alça de jejuno, levando-nos à investigação de neoplasia (Figura 1).

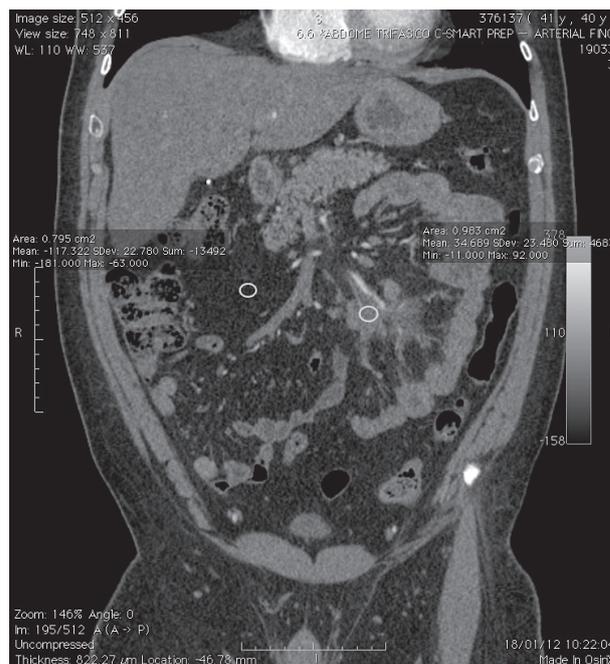


Figura 1

TC do abdome com contraste venoso. Observa-se aumento da atenuação da gordura mesentérica (+ 34 HU) e espessamento segmentar da alça de jejuno

* As densidades fundamentais à TC variam em uma escala de - 1.000 a + 1.000, em que a menor densidade é o ar e a maior densidade, o metal. Os tecidos com densidade de partes moles possuem densidade positiva acima de zero; a gordura tem densidade negativa, abaixo de zero.

Havia linfonodo regional de 1,5cm (Figura 2).

O paciente foi submetido à cirurgia laparoscópica do abdome, com conversão à laparotomia para ressecção do segmento de alça jejunal, linfonodos e parte do mesentério acometidos (Figura 3). O diagnóstico histopatológico mostrou tratar-se de adenocarcinoma jejunal. Solicitado tomografia do tórax que evidenciou metástases pulmonares.

Realizada quimioterapia. Paciente teve sobrevida de 2 anos.

Embora tumores malignos do jejuno e do duodeno sejam incomuns, eles podem envolver diretamente a rota do mesentério do delgado.

Estas neoplasias podem disseminar-se por extensão direta, ao longo dos plexos neurais, por extensão ao longo dos ligamentos vizinhos ou pelos vasos linfáticos ao longo do mesentério.

Quando há acometimento do tubo digestivo, adenocarcinomas e linfomas são os mais frequentes.⁽⁶⁾

A detecção de neoplasias malignas em pacientes com achado incidental de mesenterite correlaciona-se à presença e ao tamanho do linfonodo mesentérico. Linfonodos mesentéricos com menos de 10mm (menor eixo), sem outras áreas adicionais de linfonodopatia, demonstram um curso benigno, sem necessidade de seguimento.

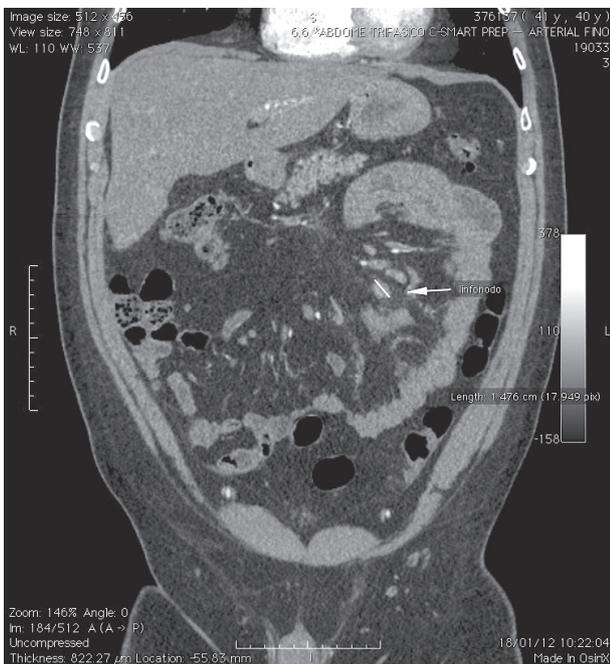


Figura 2
Linfonodo regional de 1,5cm



Figura 3
Peroperatório – segmento estenosado de alça de jejuno

As doenças inflamatórias agudas (diverticulite, apendicite, colecistite e pancreatite) são também causas frequentes de infiltração mesentérica, no entanto os comemorativos clínicos da doença primária apontam para o diagnóstico, e a mesenterite aparece aqui como mais um sinal de envolvimento regional (Figura 4).

As Figuras 5, 6 e 7 referem-se a um paciente de 72 anos, portador de linfoma folicular que apresentava massa linfonodal periaórtica e infiltração do mesentério (-11 HU), com deslocamento de vasos e com linfonodos de permeio com mais de 10mm.

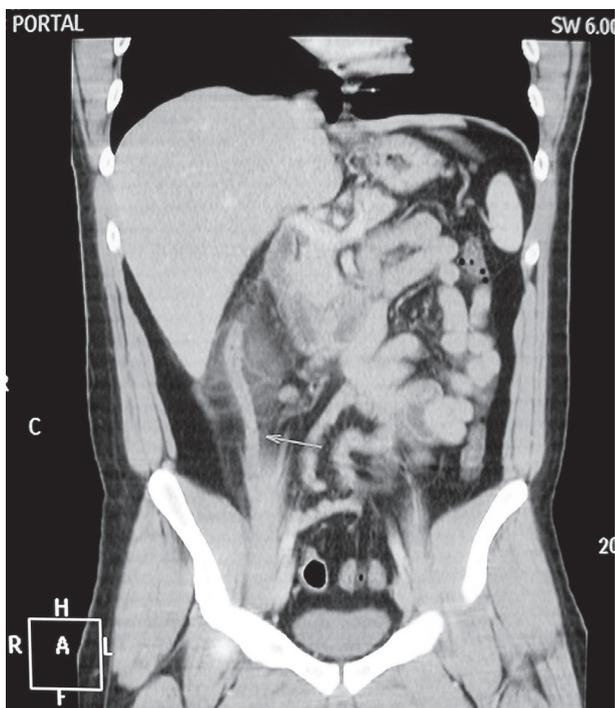


Figura 4

Paciente de 23 anos. Apendicite aguda com acentuada infiltração periapendicular. O apêndice não tem um mesentério verdadeiro, mas uma prega peritoneal, usualmente denominada mesoapêndice

A presença do “sinal do halo” (Figura 8) refere-se à preservação da densidade normal da gordura em torno dos vasos mesentéricos; a “pseudocápsula” (fino tecido que envolve o mesentério infiltrado, conferindo aspecto de massa) (Figura 9) sugere etiologia benigna; a massa que capta contraste, desloca vasos, tem contornos espiculados, associada a nódulos peritoneais, sugere malignidade (Figura 2).

Assim, é importante observar o padrão morfológico do envolvimento mesentérico e achados associados, como:

- a) Aumento da atenuação da gordura mesentérica (Figura 9)
- b) Presença do sinal do halo (Figura 8)
- c) Presença de pseudocápsula (Figura 9)
- d) Efeito de massa sobre estruturas vizinhas (Figura 9)



Figura 5

Paciente de 72 anos, portador de linfoma folicular. Massa linfonodal periaórtica

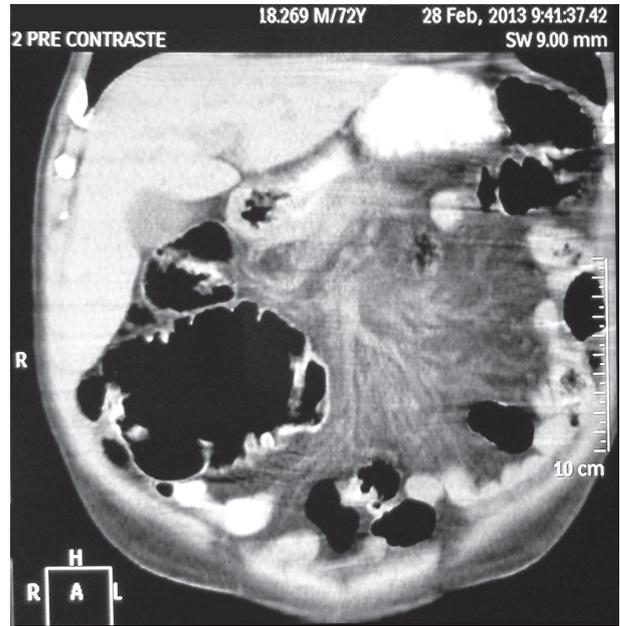
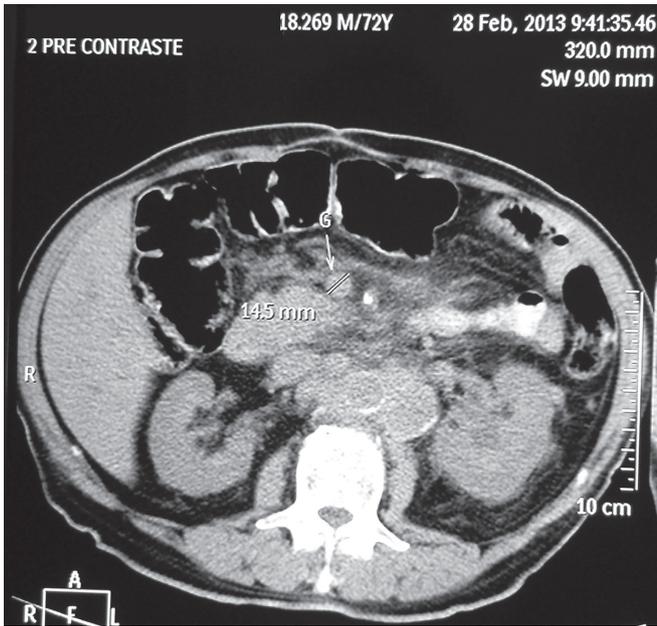


Figura 6

Paciente de 72 anos, portador de linfoma linfocítico. Massa linfonodal periaórtica. Presença de linfonodo de 14,5mm no mesentério

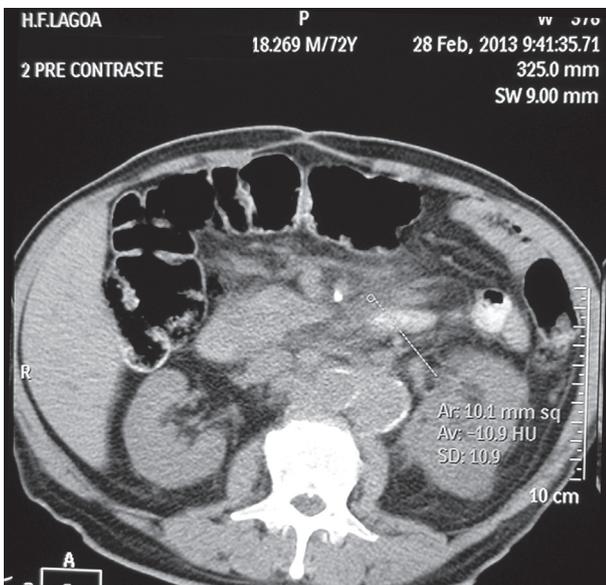


Figura 7

Paciente de 72 anos, portador de linfoma linfocítico. Massa linfonodal periaórtica. Infiltração mesentérica com densidade de -11 HU

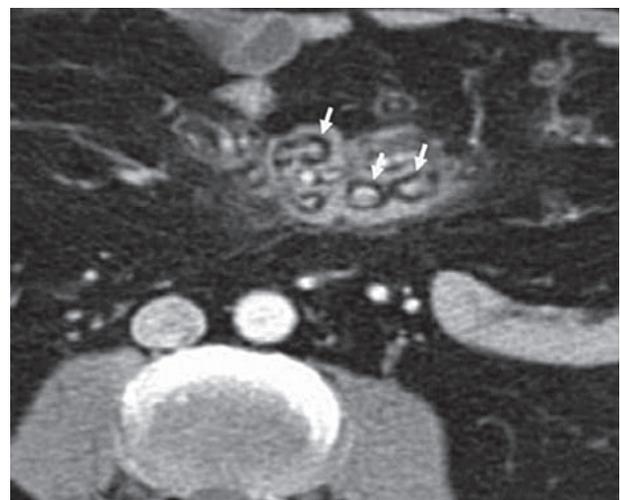


Figura 8

Mesenterite esclerosante. Sinal do halo – hipodensidade envolvendo os vasos mesentéricos. Sinal de benignidade

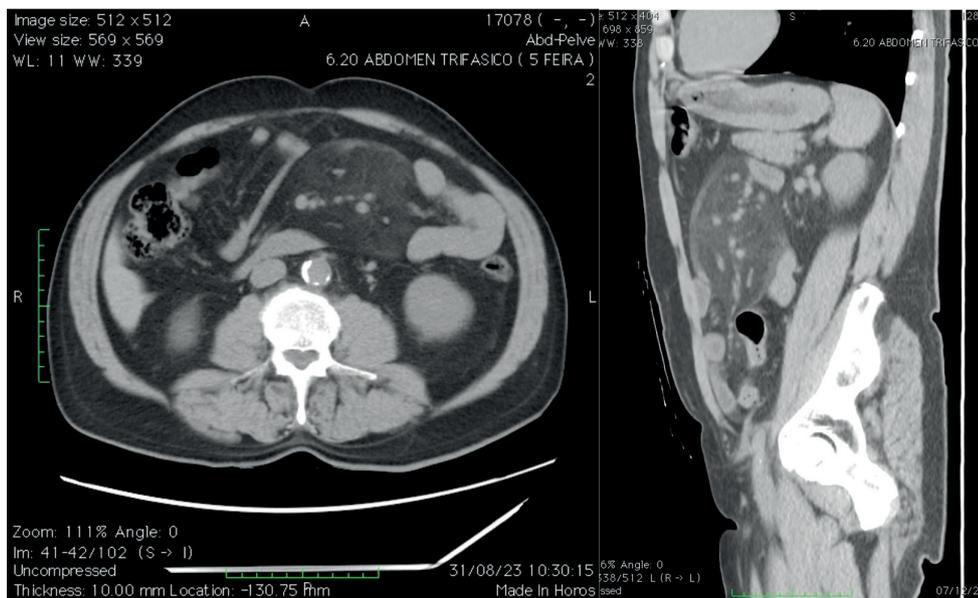


Figura 9

O.B,70 a. Infiltração da gordura mesentérica (aumento da densidade) com pseudocápsula e efeito de massa sobre estruturas vizinhas (rechaço de vasos e alças delgadas).

Alguns artigos recentes sugerem que a mesenterite possa se tratar de síndrome paraneoplásica ou mesmo um epifenômeno, visto que os pacientes portadores de tumores são os mais propensos a realizar tomografia do abdome, podendo ser a mesenterite um achado incidental. Como os dados da literatura não são muito consistentes, havendo discrepância de achados entre os autores, é prudente lembrar que a mesenterite pode ser um indicador precoce preditivo de neoplasia oculta ao exame clínico e por imagem, e negligenciar este achado pode postergar o diagnóstico de uma neoplasia tratável. Por outro lado, não há consenso de que *follow-up* esteja justificado em assintomáticos, podendo desencadear excessiva ansiedade nos pacientes, gerando uma síndrome que hoje denominamos de “scanxiety”.

O que instiga o radiologista é a possibilidade de a mesenterite ser prenúncio de uma neoplasia ou de uma entidade que mereça tratamento específico.

Estas discrepâncias de opiniões nos fazem crer que estamos ainda diante de uma entidade não muito bem esclarecida, embora substancial aprendizado em relação ao mesentério tenha sido adquirido nas últimas décadas.

Finalizando, esta entidade continua sendo um desafio quanto ao seu diagnóstico, causas, associações a outras enfermidades benignas ou malignas, tratamento. Não há ainda consenso quanto ao tempo necessário de *follow-up* em pacientes assintomáticos sem alteração do padrão tomográfico.

REFERÊNCIAS

1. Coffey JC, Walsh D, Byrnes KG, Hohenberger W, Heald RJ: Mesentery - a 'New' organ. *Emerging Topics in Life Sciences* 2020.
2. Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 238-47.
3. Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 392-398.
4. Sulbaran M, Chen FK, Farraye FA, Hashash JG. A Clinical Review of Mesenteric Panniculitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2023 abril; 19(4): 211-218.
5. Badet N, Saille N, Briquez C et al. Mesenteric panniculitis: Still an ambiguous. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2015) 96, 251-257.
6. Eze VN, Halligan S. Mesenteric panniculitis: a clinical conundrum. *Br J Radiol* (2023).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Canyigit M, Koksall A, Akgoz A, Kara T, Sarisahin M, Akhan Ol. Multidetector – row computed tomography findings of sclerosing mesenteritis with associated diseases and its prevalence. *Jpn J Radiol* 2011; 29:495-502.
- Corwin MT, Smith AJ, Karam AR, Sheiman RG. Incidentally Detected Misty Mesentery on CT: Risk of Malignancy Correlates With Mesenteric Lymph Node Size. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36:26-9.
- Coulier B. Mesenteric panniculitis. Part 1: MDCT – pictorial review. *JBR-BTR* 2011; 94: 229-40.
- Fillipino U, Cianci R, Di Fabio, ML História. Misty mesentery: a pictorial review of multidetector-row CT findings. *Radiol med* 2011; 116:351-65.
- Ghanem N, Pache G, Bley T, Kotter E, Langer M. MR Findings in a rare case of sclerosing mesenteritis of the mesocolon. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005;21:632-636.
- Horton KM, Fishman EK. Multi-Detector Row CT of Mesenteric Ischemia: can it be done? *RadioGraphics* 2001; 21:1475-90.
- Coffey JC, Walsh D, Byrnes KG, Hohenberger W, Heald RJ. Mesentery – “a new organ”. *Emerging topics in life sciences* (2020).
- Kara T, Canyigit M. Relationship between abdominal trauma or surgery and mesenteric panniculitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 6139.
- Protin-Catteau L, Thieffin G, Barbe C, Jolly D, Soyer P, Hoeffel C. Mesenteric panniculitis: review of abdominal MDCT examinations with a matched-pair analysis. *European Society of Radiology. Electronic Presentation online System. ECR* 2015.
- Putte-Katier NV, Van Bommel EFH, Elgersma OE, Hendriksz TR. Mesenteric panniculitis: prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. *Br J Radiol* 2014;87: 20140451.
- Sahin A, Artas H, Eroglu Y, Tunc N, Demirel U, Bahcecioglu IH, Yalniz M. An Overlooked Potentially Treatable Disorder: Idiopathic Mesenteric Panniculitis. *Medical Principles and Practice*. DOI: 10.1159/000484605
- Siegmund B. Mesenteric fat in Crohn's disease: the hot spot of inflammation? *Gut* 2012; 61:78-85.
- Smith ZLDO, Sifuentes H, Deepak P, Ecanow DB, Ehrenpreis ED. Relationship Between Mesenteric Abnormalities on Computed Tomography and Malignancy Clinical Findings and Outcomes of 359 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:409-414.
- Wilkes A, Griffin N, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Mesenteric Panniculitis: a paraneoplastic phenomenon? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012; 55(7): 806-9.

Pancreatite Aguda - Definição, Patogênese, Classificação, Diagnóstico

Acute Pancreatitis - Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis

José Marcus Raso Eulálio

Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Coordenador do Setor de Cirurgia do Pâncreas do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Thales Penna de Carvalho

Aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Eduardo Ferreira Manso

Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM-UFRJ).

Correspondência

José Marcus Raso Eulálio

Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina da UFRJ
Centro de Ciências da Saúde - Bloco K - Av. Carlos Chagas Filho, 373 - 2º andar, Sala 49 - Cidade Universitária
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21044-020
E-mail: josemre@medicina.ufrj.br

RESUMO

A pancreatite aguda (PA) é uma patologia com amplo espectro etiológico e de apresentação clínica. A compreensão da sua patogênese evoluiu consideravelmente nos últimos 20 anos e, proporcionalmente, definições sobre as alterações morfológicas puderam encontrar consenso em terminologia única definida pela Classificação de Atlanta de 2012. A compreensão das fases evolutivas, das alterações estruturais e das complicações locais é fundamental para a instituição ágil de medidas terapêuticas. O diagnóstico deve ser pesquisado em diferentes níveis que incluem não apenas a identificação da doença, mas também do seu nível de gravidade, das complicações morfológicas e da presença ou não de infecção.

Palavras-chave: pancreatite aguda; fisiopatologia; necrose pancreática; necrose emparedada

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is a pathology with a broad etiological spectrum and clinical presentation. The understanding of its pathogenesis has evolved considerably in the last 20 years and, proportionally, definitions of morphological changes have been able to find consensus in a single terminology defined by the 2012 Atlanta Classification. Understanding the evolutionary phases, structural changes and local complications is fundamental to the agile institution of therapeutic measures. The diagnosis must be researched at different levels that include not only identifying the disease, but also its level of severity, morphological complications and the presence or absence of infection.

Keywords: acute pancreatitis; pathophysiology; pancreatic necrosis; walled-off necrosis

DEFINIÇÃO

Definir uma determinada patologia é, em síntese, introduzir um conceito amplo que integre os aspectos fundamentais que a caracterizam. Em geral, valoriza-se a etiologia, a fisiopatologia e a história natural para criar essa síntese.⁽¹⁾ A pancreatite aguda (PA) representa um desafio quando se pensa em uma “Definição”, uma vez que múltiplas etiologias podem desencadeá-la, a fisiopatologia permanece obscura em elementos-chave, e evoluções naturais diferentes e opostas podem acompanhá-la. Dessa forma, além dos elementos “inflamação” e “instalação súbita” que compõem os significados etimológicos do termo “pancreatite aguda”, sete elementos particulares surgem com intensidade variável e, por vezes, de

forma sequencial, para aproximar o leitor de uma “definição”. São eles: (1) agentes desencadeantes, (2) autodigestão, (3) fatores predisponentes e mecanismos protetores, (4) alterações locais e sistêmicas, (5) necrose pancreática, (6) insuficiência orgânica, (7) infecção da necrose pancreática.

A pancreatite aguda pode ser definida como:

“Processo inflamatório do pâncreas de instalação súbita e intensidade variável, associado a múltiplos **agentes desencadeantes**, que levam à ativação inapropriada de enzimas digestivas no parênquima do órgão, e à **autodigestão**, com consequências definidas pelo balanço e influência de **fatores predisponentes e mecanismos protetores**, tendo resolução sem sequelas na maioria dos pacientes, mas podendo também ter evolução desfavorável e ser acompanhado de complicações graves, que sucedem um ciclo vicioso de **alterações locais e sistêmicas**, às quais conduzem ao acúmulo de quantidade variável de **necrose pancreática**, que por sua vez predispõe ao desenvolvimento precoce de **insuficiência orgânica** e, posteriormente, de sepse, por **infecção da necrose pancreática**.”

PATOGÊNESE

1. Agentes Desencadeantes

As etiologias biliar e alcoólica são as duas mais prevalentes no processo que

desencadeia a pancreatite aguda. Importantes diferenças regionais⁽²⁾ tornam uma ou outra predominante em diferentes países (Figura 1). As recentes classificações incluem ainda como causas o trauma, tumores, alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, alterações genéticas, autoimunes, fármacos, infecções e, finalmente, em torno de 5% de causas de origem indeterminada.⁽³⁾

O permanente desenvolvimento e incorporação de novas medicações torna relevante consultarmos na literatura sobre a possibilidade de um determinado fármaco em uso por paciente com pancreatite aguda ser o desencadeante ou agravante do processo. Recentemente Wolfe e colaboradores⁽⁴⁾ descreveram em revisão sistemática que incluiu 750 artigos, 212 medicações associadas à etiologia da pancreatite aguda, sendo 144 destas nas classes 1a, 1b e 1c em que existe evidência mais robusta de relação causa-efeito. Já Simons-Linares e colaboradores⁽⁵⁾ encontraram 183 medicações associadas à pancreatite aguda, 56 relacionadas com pancreatite grave e 34 associadas a óbito.

2. Autodigestão

Uma vez desencadeado o processo inflamatório, seja por obstrução de ducto comum e refluxo biliar para a via pancreática, seja por aumento da viscosidade do suco pancreático associado aos efeitos do álcool, se inicia a nível celular um processo

inapropriado de ativação enzimática que tem como base a conversão do tripsinogênio em tripsina. Organelas com enzimas para consumo interno coalescem com organelas com enzimas digestivas que, por exocitose, deveriam ser liberadas na luz intestinal

inativas (Figura 2). A ativação intracelular ou a liberação anômala de enzimas no interstício terão o potencial de gerar autólise celular, necrose gordurosa micro ou macroscópica e liberação de mediadores inflamatórios para a circulação sistêmica.⁽³⁾

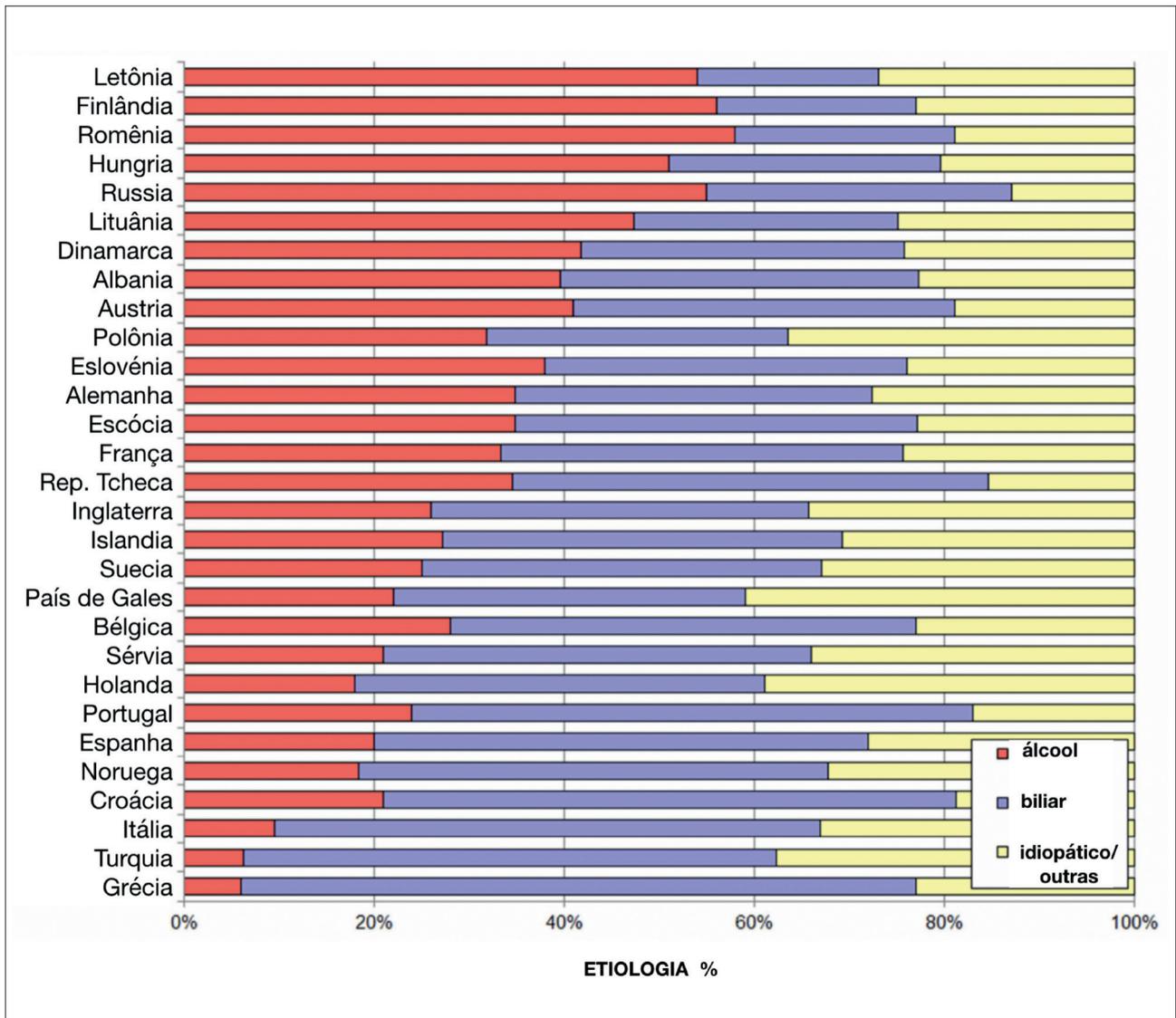


Figura 1

Incidência e etiologia da pancreatite aguda na Europa. Adaptado de Roberts SE et cols.⁽²⁾

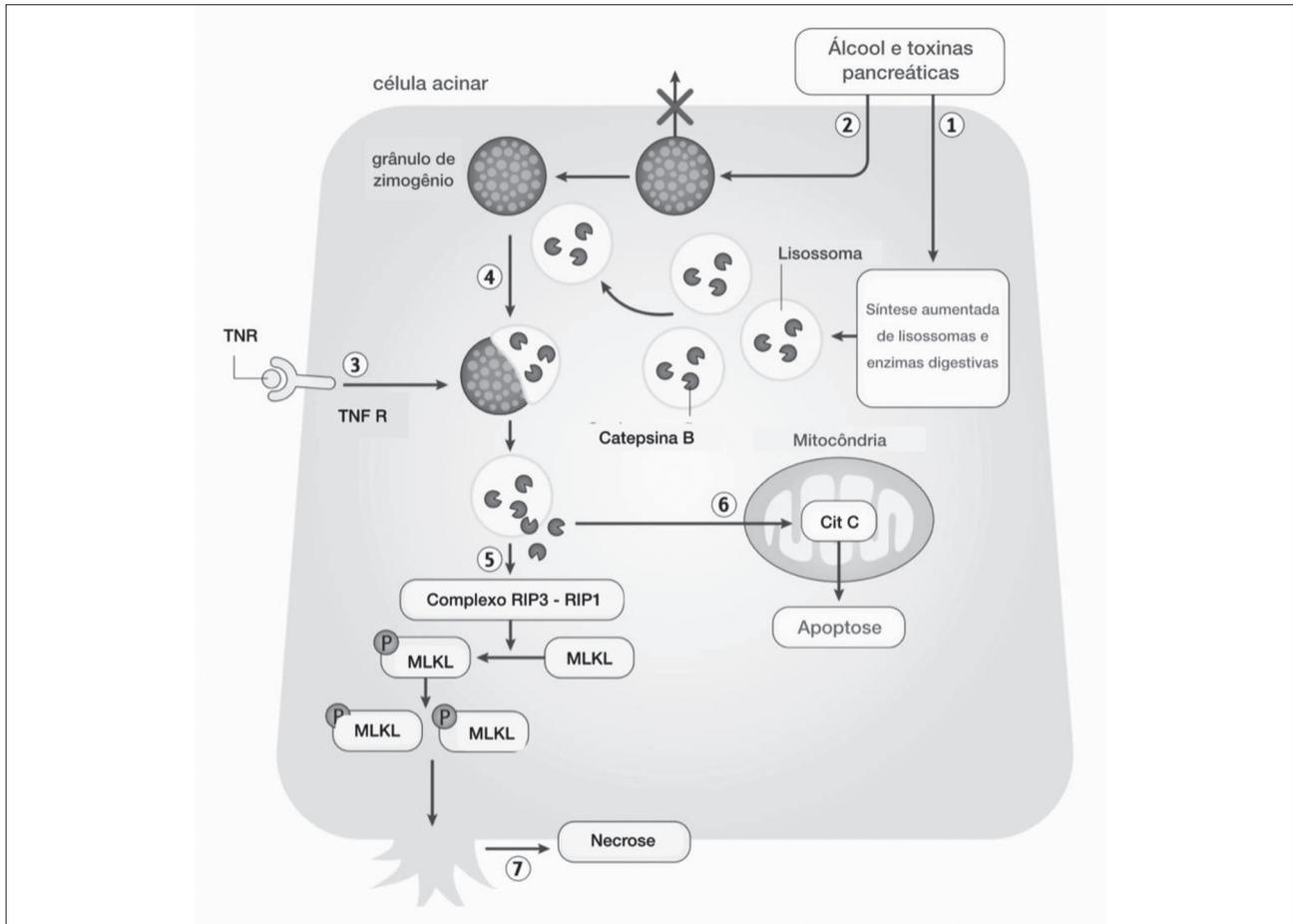


Figura 2

Álcool e toxinas aumentam síntese de lisossomos e enzimas digestivas, e diminuem a exocitose dos grânulos de zimogênio (1) com acúmulo dos mesmos (2). O TNF através de seu receptor (RTNF) pode ativar prematuramente o tripsinogênio (3). Estes eventos estimulam a co-localização na qual lisossomos e grânulos de zimogênio se fundem (4). A catepsina B dos grânulos ativa o tripsinogênio em tripsina e ambos são liberados no citoplasma. A catepsina B (5) ativa também os receptores de interação com a proteína quinase (RIP, RIP1, RIP3), bem como resulta na oligomerização de quinases mistas (MLKL), e leva ainda à apoptose por liberação do citocromo C das mitocôndrias (6). Finalmente, a fosforilação e a oligomerização do MLKL o translocam para a membrana celular, causando ruptura da membrana e necrose celular (7). Adaptado de Lee PG and Papachristou.⁽³⁾

3. Fatores Predisponentes e Mecanismos Protetores

Em várias doenças, os hábitos do paciente levam a características que predis põem ou protegem quanto ao desenvolvimento da doença. Na pancreatite aguda não

é diferente. Dieta rica em frutas, peixes, café e consumo de vitaminas A, C e E é considerada fator protetor. Por outro lado, a obesidade, a dislipidemia (hipertriglicéridemia) e especialmente o fumo são considerados fatores predisponentes e

associados a casos mais graves. A nicotina, em especial, predispõe à ativação de células estreladas no parênquima pancreático e à imunossupressão mediada por células T CD4⁺ e CD25⁺.⁽⁶⁾

Uma vez que o gatilho para o desenvolvimento de pancreatite ocorre (p.ex., obstrução e refluxo em ducto comum), a intensidade do processo inflamatório será modulada por um amplo conjunto de fatores, que incluem: (1) continuidade do estímulo que deflagrou a pancreatite (p.ex., obstrução biliar com cálculo encravado na papila); (2) comorbidades prévias; (3) ação de mecanismos protetores que impedem a ativação do tripsinogênio ou permitem a inativação da tripsina a nível celular e sistêmico.

Fatores genéticos pessoais influenciam a cascata enzimática potencializando ou controlando o estímulo inflamatório deflagrado. São considerados mecanismos protetores naturais: (1) Síntese de tripsina como enzima inativa (tripsinogênio); (2) Autólise da tripsina ativada; (3) Compartimentalização da tripsina; Síntese de inibidor específico de tripsina – *serine protease inhibitor Kazal type I (SPINK 1)*; (4) Baixas concentrações intracelulares de cálcio ionizado (Ca⁺⁺).⁽⁷⁾ Por outro lado, diversas mutações genéticas, quando presentes, interferem nos mecanismos protetores potencializando a inflamação. Os genes *SPINK1* e *CTRC* controlam a conversão de tripsinogênio em tripsina, impedindo a ativação da mesma de forma inapropriada a nível intracelular. Mutações nesses genes

irão permitir o acúmulo de tripsina ativada no citoplasma. Uma mutação no gene *PRSSI* poderá, inclusive, aumentar esse acúmulo. Os genes *SPINK1* e *CTRC* inibem, ainda, a cascata enzimática que se segue à conversão do tripsinogênio em tripsina e mutações permitirão que outras enzimas sejam ativadas em sequência (Figura 3). Mutações no gene *CPA1* levarão ao estresse dos retículos endoplasmáticos com potencialização da autodigestão. Enfim, influências genéticas poderão definir por que alguns pacientes apresentam quadros inflamatórios muito mais intensos que outros.⁽⁸⁾

4. Alterações locais e sistêmicas

Entre as alterações locais observadas nas células acinares, destacam-se: inibição da secreção em região apical; enzimas digestivas anormalmente ativadas dentro de vesículas citoplasmáticas; processamento endocítico mal-direcionado; autofagia e degradação lisossomal; fusão de vesículas (lisossomos) em região basolateral da célula; disfunção mitocondrial; vazamento paracelular; geração de radicais livres de oxigênio; e liberação de citocinas inflamatórias.⁽³⁾ Ganha destaque, o aumento da concentração intracelular de cálcio iônico, o qual pode ocorrer devido a diferentes estímulos⁽³⁾ e levar à ativação precoce do tripsinogênio, aumento da autofagia e ativação da via do fator de necrose tumoral (TNF) Kapa B que, por sua vez, acarreta a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios.

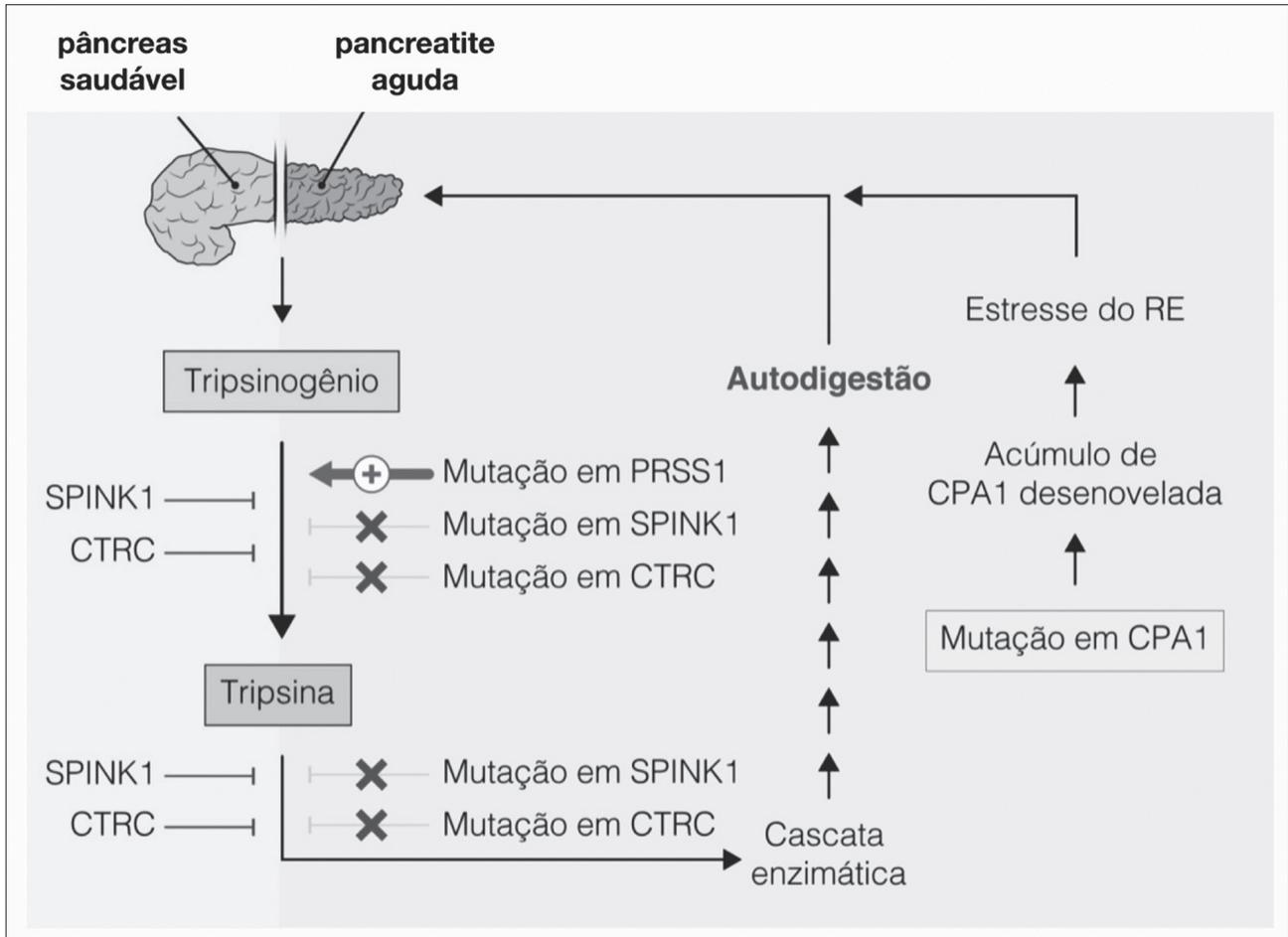


Figura 3

Mutações associadas à pancreatite. A mutação PRSS1 (seta azul) leva a um ganho de função com aumento da conversão de tripsinogênio em tripsina e aumento da estabilidade da tripsina. As mutações SPINK1 e CTRC (vermelha linha) levam a um desequilíbrio de proteases e antiproteases com as respectivas perdas de defesas de primeira e segunda linha contra a ativação de tripsinogênio e a cascata enzimática que leva à autodigestão e pancreatite. A mutação no gene CPA1 leva a alteração do enovelamento proteico no retículo endoplasmático (RE), levando ao estresse do RE e ao desenvolvimento de pancreatite. Adaptado de Dytz et cols⁽⁹⁾.

As alterações sistêmicas derivam da interação entre a inflamação iniciada no parênquima pancreático e a microcirculação. Para tal, ocorre a ativação de macrófagos M1 e neutrófilos que poderão, na intimidade dos tecidos, gerar lesão endotelial difusa com insuficiência multiorgânica.

A quimiotaxia destas células é gerada e amplificada por produtos da necrose pancreática que pode ocorrer nas inflamações severas. Destacam-se como mediadores de quimiotaxia o TNF, as interleucinas 6, IL-1B e IL-18, os MCP1, CXCL1 e 2, o HMGB1 e o ICAM1⁽³⁾ (Figura 4). Os estímulos potentes

se associam aos quadros clínicos severos, e a busca de inibidores com potencial terapêutico será possível a partir do aprofundamento das interações entre estes diferentes fatores. Vários estudos estão em curso com diversos agentes farmacológicos,⁽³⁾ mas infelizmente a constelação de estímulos e mediadores já identificados ainda não permitiu a comprovação da eficácia de tais

medicamentos, de forma que o surgimento de quadros graves deve ser identificado o mais precocemente possível para que medidas genéricas ajudem o organismo a controlar o potente processo inflamatório. Como resultado da lesão endotelial difusa descontrolada e progressiva, insuficiência circulatória, renal e pulmonar podem advir e se somar em curto espaço de tempo.

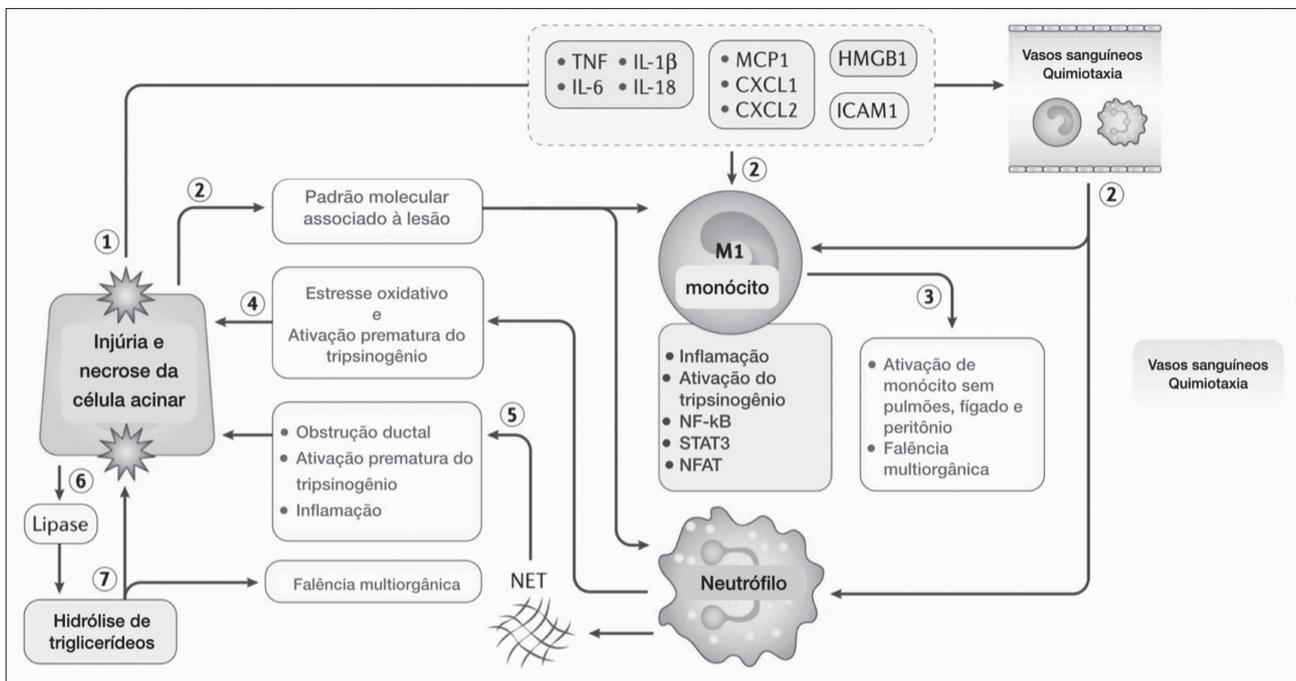


Figura 4

Resposta imune à lesão de células acinares na pancreatite aguda. As células acinares lesadas produzem citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão para recrutar células imunes para o local da lesão (1). Citocinas das células acinares, e moléculas associadas a danos, ativam células imunes (2). As vias ativadas dentro dos monócitos M1 incluem fator nuclear- κ B (NF- κ B) e transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3). Monócitos ativam monócitos em outros órgãos, causando lesão remota (3). Ativação prematura do tripsinogênio por neutrófilos e estresse oxidativo liberando substâncias oxidantes (4). Neutrófilos liberam substâncias extracelulares (NETs), que causam obstrução ductal, ativação prematura do tripsinogênio e inflamação (5). Barreira basolateral rompida, expõe a gordura intrapancreática à lipase, a qual é secretada para o interstício (6). As gorduras intrapancreáticas e peripancreáticas ricas em triglicerídeos são hidrolisadas pela lipase (7). Esta reação libera ácidos graxos livres tóxicos que podem causar mais lesões nas células acinares e falência de órgãos. Adaptado de Lee PJ and Papachristou⁽³⁾.

5. Necrose pancreática

A necrose pancreática possui papel central na pancreatite aguda severa. Ela potencializa os efeitos sistêmicos proporcionalmente ao seu volume e leva a complicações locais que podem tornar necessárias as intervenções invasivas como: necrose emparedada, necrose infectada, pseudocistos e síndrome de desconexão.

Toda pancreatite gera algum grau de necrose. Na grande maioria das vezes ocorre necrose gordurosa microscópica limitada, interlobular e intersticial, não identificada radiologicamente e associada ao quadro classificado como “pancreatite edematosa ou intersticial”. Em alguns pacientes a quantidade de necrose toma proporções macroscópicas, sendo associada a áreas desvascularizadas na projeção do parênquima pancreático ou no entorno deste. A tomografia computadorizada (TC) com contraste frequentemente não identifica de forma adequada áreas de necrose nas primeiras 72 horas de evolução de uma

pancreatite severa (Figura 5), e devido a essa baixa sensibilidade este exame só é indicado precocemente quando é necessário o diagnóstico diferencial com outras causas de abdome agudo.⁽⁹⁾ Após uma semana, em geral, é possível identificar adequadamente a necrose pancreática e peripancreática na TC com contraste (Figura 5), as quais se apresentam como coleções com variadas dimensões. Coleções com até 4,0cm têm tendência a serem reabsorvidas; coleções maiores tendem a se organizar após quatro semanas com a formação de uma cápsula fibrosa no entorno. A presença da cápsula e a localização intrapancreática da coleção caracterizam a chamada “necrose emparedada”⁽⁹⁾ (Figura 6). Este processo pode ocorrer também em topografia peripancreática e, frequentemente, inclui, em pacientes mais graves, áreas intra e peripancreáticas. Em casos mais leves do ponto de vista local, uma coleção fluida aguda precoce e sem necrose pode surgir e se organizar com

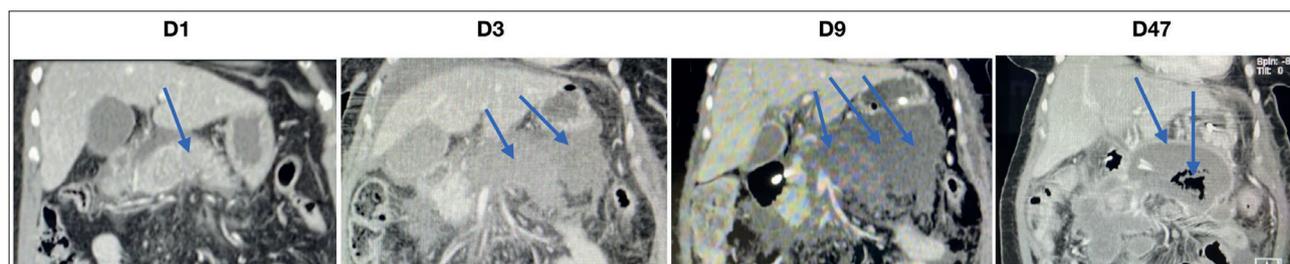


Figura 5

Paciente com pancreatite necrotizante severa, evoluiu com insuficiência multiorgânica e choque no terceiro dia após o início do quadro. Nas setas azuis as tomografias seriadas evidenciam: corpo pancreático captando contraste no D1, extensa necrose que poupa apenas a cabeça do pâncreas no D3, aumento da área de coleção no D9 e necrose emparedada com gás no interior no D47.

uma pseudocápsula após quatro semanas, formando um pseudocisto. Diferentemente da necrose emparedada, o pseudocisto caracteriza-se por não possuir necrose em seu interior. Na sessão “Classificação” logo adiante, as diferentes coleções serão

exemplificadas. Importante ressaltar que, com diagnóstico precoce e tratamento adequado, pacientes com necrose pancreática importante podem apresentar absorção completa da mesma, sem necessidade de qualquer abordagem invasiva (Figura 7).

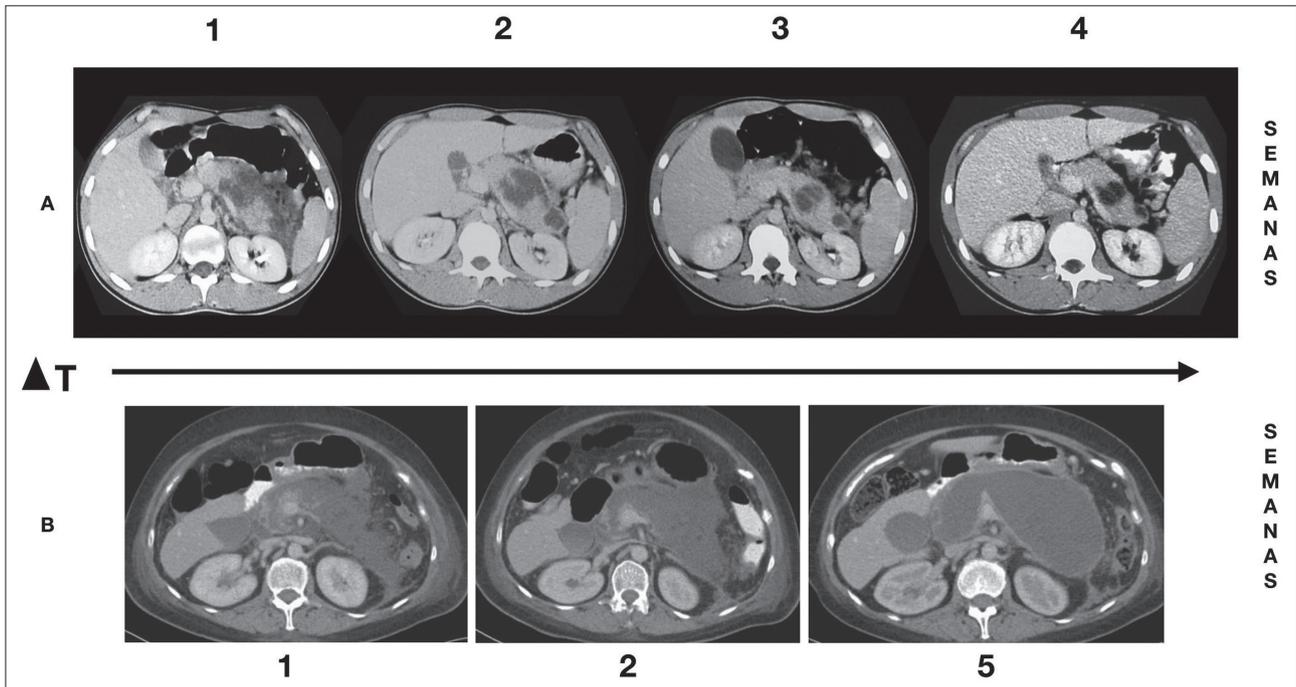


Figura 6

Evolução da necrose pancreática. Acima, no grupo A, evolução em 4 semanas com tendência à reabsorção e compartimentalização da necrose ao nível do parênquima pancreático. Abaixo, no grupo B, adaptado de Bollen⁽¹⁹⁾, evolução em 1, 2 e 5 semanas com compartimentalização sem absorção (necrose emparedada).

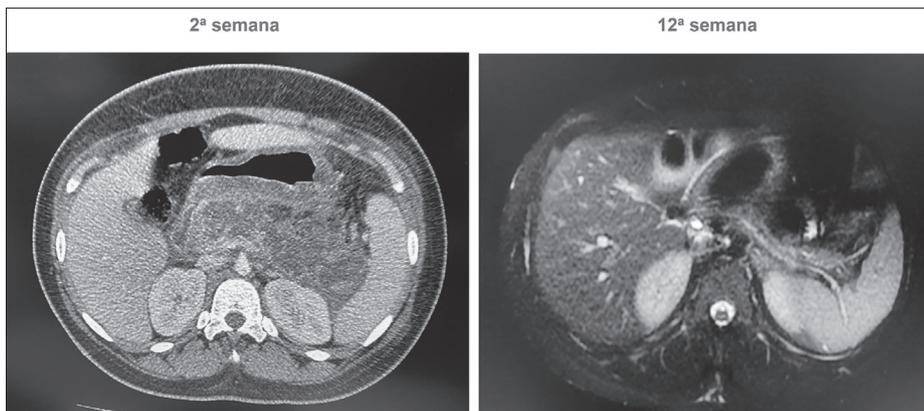


Figura 7

Paciente feminina, 14 anos, pancreatite biliar, necrose estéril, nutrição enteral por 4 semanas, colecistectomia na 5ª semana, evolução com reabsorção da necrose.

6. Insuficiência orgânica

Em torno de 20% dos portadores de pancreatite aguda vão apresentar as formas moderadamente severa e severa. A insuficiência orgânica ocorre de forma transitória resolvendo-se em até 48 horas na pancreatite moderadamente severa, e por mais de 48 horas na forma severa. A insuficiência respiratória é definida como pressão arterial de oxigênio/oxigênio inspirado fracionado ≥ 300 ; a insuficiência circulatória, como pressão arterial sistólica < 90 mmHg e não responsiva a fluidos; e a insuficiência renal como a concentração plasmática de creatinina ≥ 170 $\mu\text{mol/L}$. Todos estes quadros podem ser consequência da lesão endotelial difusa induzida pelo processo inflamatório sistêmico.

Insuficiência hepática, coma, insuficiência adrenal e coagulação intravascular disseminada são quadros possíveis nos pacientes graves como resultado exclusivo do processo inflamatório, sem que haja concomitância de infecção. A sepse é incomum na primeira semana e os antibióticos têm sido evitados nessa fase por sua ineficácia e para evitar o desenvolvimento de infecção sequencial por bactérias multirresistentes e fungos.

O choque pode ser resultado de hemorragia retroperitoneal ou, mais frequentemente, de sequestro líquido para o terceiro espaço, alterações microcirculatórias e inibição da função cardíaca. Na tentativa de corrigir o choque, a hiperidratação venosa pode causar, em sequência, importante

sequestro líquido a nível abdominal com consequente hipertensão abdominal e síndrome compartimental abdominal. A síndrome compartimental abdominal é definida pela presença de pressão intra-abdominal acima de 20 mmHg associada ao surgimento de nova insuficiência orgânica. Insuficiência circulatória, renal, respiratória e incapacidade de nutrição enteral são consequências do aumento progressivo da pressão abdominal.^(10,11)

7. Infecção da necrose pancreática

A necrose pancreática e peripancreática que acompanha os quadros severos de pancreatite pode se resolver sem necessidade de qualquer intervenção invasiva. Porém, quanto maior a quantidade de necrose, maior a possibilidade de ocorrer infecção da mesma. A gravidade da infecção será também proporcional à quantidade de necrose. A mortalidade será maior nos pacientes que apresentarem infecção mais precoce da necrose, quando comparados a pacientes com infecção tardia. Considera-se infecção tardia da necrose aquela que ocorre após quatro semanas de evolução do quadro, quando já existe processo organizado e a necrose é definida como “emparedada”. Germes Gram-negativos são os mais frequentemente encontrados seguidos pelos anaeróbicos e por fungos.

O principal mecanismo de contaminação e consequente infecção da necrose pancreática é a translocação bacteriana. A translocação será resultado da disbiose associada

a quebra da barreira intestinal onde o trofismo das vilosidades intestinais tem papel fundamental. Proteger a flora e o trofismo da mucosa são objetivos permanentes para evitar ou atrasar o desenvolvimento de infecção da necrose pancreática e proteger o paciente da sepse.⁽¹²⁾ Para tal é fundamental a caracterização precoce de gravidade da pancreatite e início de medidas corretivas, as quais irão permitir que o paciente receba nutrição enteral que, por sua vez, irá proteger a flora e o trofismo da mucosa intestinal.

A necrose peripancreática infectada é considerada menos grave que a necrose pancreática infectada e associada a menor mortalidade.⁽¹³⁾

O diagnóstico pode ser feito pela junção de evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas. Sinais clínicos de infecção ou sepse como febre, taquicardia e hipotensão podem surgir, somados à leucocitose, desvio de células brancas para a esquerda, aumento de proteína C reativa, aumento de procalcitonina e, na tomografia computadorizada do abdome, presença de gás na projeção das coleções necróticas (Figura 8). Em situações onde existe dúvida se uma ocasional piora clínica possa ser secundária à necrose infectada e não haja gás visível na projeção das coleções necróticas pode ser feita punção da coleção guiada por tomografia com análise bacteriológica da secreção e drenagem percutânea da mesma se houver infecção (Figura 9).

A descontinuidade do ducto pancreático principal com rotura parcial ou completa

associada à necrose predispõe à infecção devido ao fato de haver fístula pancreática alimentando as coleções necróticas. A rotura completa do ducto pancreático com perda do eixo do mesmo e formação de coleção secundária à fístula da extremidade distal que não se comunica com a extremidade proximal do ducto, configura a “síndrome de desconexão”.⁽¹⁴⁾ Nesses casos a infecção da necrose tende a persistir devido à formação de sucessivas coleções em áreas sem contato com a extremidade proximal do ducto pancreático rompido. A conjunção de estratégias terapêuticas de drenagem pelas vias percutânea, transgástrica endoscópica, transpapilar e cirúrgica, além de casos em que existe necessidade de ressecção do parênquima distal desconectado, poderá sanear, caso a caso, as múltiplas e complexas coleções associadas com a síndrome de desconexão pancreática.⁽¹⁴⁾

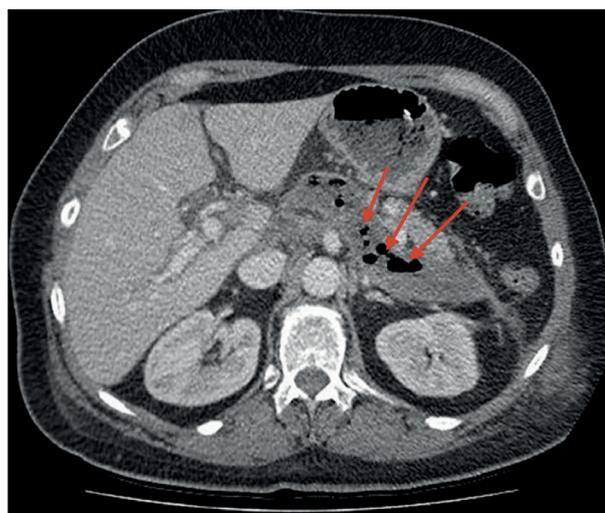


Figura 8

Presença de gás na topografia da necrose pancreática indicativa de infecção (seta vermelha).

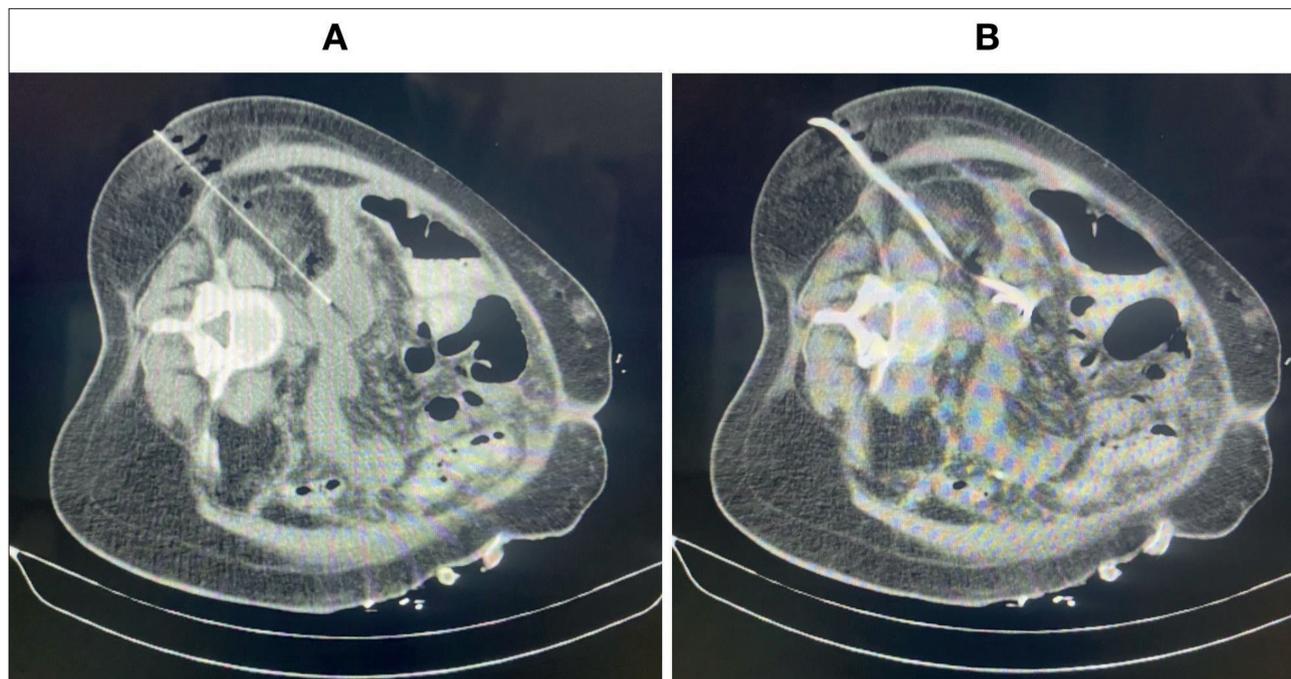


Figura 9

Necrose infectada secundária à pancreatite aguda. Paciente no 43º dia de evolução com coleção retroperitoneal de difícil acesso. Realizada punção (A) que confirmou a infecção, sendo então colocado cateter para drenagem percutânea (B).

CLASSIFICAÇÃO

A multiplicidade de situações associadas com a pancreatite aguda gerou ao longo dos anos uma terminologia múltipla e por vezes confusa em que situações semelhantes foram descritas na literatura através de termos técnicos diferentes. A Classificação de Atlanta de 2002, atualizada em 2012, corrigiu estas distorções,⁽¹⁵⁾ tornando-se o padrão para definições e termos técnicos utilizados por especialistas de diferentes áreas. Radiologistas, cirurgiões, intensivistas e gastroenterologistas passaram a utilizar termos semelhantes com crescente facilidade para comparação de casuísticas e avaliação do benefício de diferentes terapêuticas.⁽¹⁶⁾

Caracteriza-se a Classificação de Atlanta pela integração de conceitos relativos à fisiopatologia e à história natural traduzidos pela definição quanto à apresentação clínica, às fases evolutivas, às alterações estruturais e às complicações locais.

1. Apresentação clínica

Existem três apresentações distintas na pancreatite aguda:

- Pancreatite aguda **leve** - ausência de falência de órgãos; ausência de complicações locais ou sistêmicas
- Pancreatite aguda **moderadamente severa** - presença de falência orgânica

que se resolve dentro de 48 horas ou presença de complicações locais (necrose estéril ou infectada) sem falência orgânica persistente

- Pancreatite aguda **severa** - insuficiência orgânica persistente (> 48 horas): órgão único ou múltiplos órgãos

2. Fases evolutivas

Existem duas fases evolutivas reconhecidas na pancreatite aguda:

- Fase precoce - predomina na primeira semana de doença. Caracterizada por alterações funcionais sem relevância de possíveis alterações morfológicas. Pode ocorrer hipotensão, choque, distúrbios de coagulação e insuficiência multiorgânica, em geral sem concomitância de infecção, apenas por intensa e inadequada liberação de fatores inflamatórios na microcirculação. A Classificação de Atlanta revisada preconiza que seja utilizado o sistema de pontuação modificado de Marshall^(17,18) para caracterização da insuficiência orgânica centrada nos sistemas cardiovascular, respiratório e renal.
- Fase tardia - predomina após a primeira semana. Caracteriza-se por alterações morfológicas, as quais podem gerar consequências sistêmicas devido à infecção da necrose pancreática. Pode também haver persistência da falência orgânica iniciada na fase precoce. Os exames de imagem passam a ser fundamentais

para a definição de condutas, uma vez que consequências morfológicas sobre o pâncreas e o abdome como um todo poderão estar justificando a eventual piora ou ausência de melhora do paciente.

3. Alterações estruturais

- Pancreatite intersticial edematosa:⁽¹⁵⁾ caracterizada por inflamação difusa do pâncreas. A tomografia revela aumento do volume do órgão com realce homogêneo do parênquima, algumas vezes com acometimento da gordura peripancreática. Geralmente associada a quadros leves, apresenta baixa mortalidade.
- Pancreatite necrotizante:⁽¹⁵⁾ caracterizada por necrose do parênquima pancreático e dos tecidos peripancreáticos. A tomografia revela áreas hipodensas não realçadas por contraste venoso em três possibilidades: no interior do parênquima, apenas nos tecidos peripancreáticos, ou em ambos. Apresenta mortalidade e nível de gravidade associados com a quantidade e localização da necrose, sendo a localização intrapancreática a mais letal.

4. Complicações locais

São alterações intra e peripancreáticas identificadas e monitoradas por imagem, especialmente a tomografia computadorizada. São definidas pelo tempo de evolução, sendo classificadas como COMPLICAÇÕES AGUDAS quando possuem até quatro

semanas de evolução e COMPLICAÇÕES TARDIAS a partir de quatro semanas de evolução.⁽¹⁹⁾ Pelo aspecto tomográfico o termo genérico “coleções” é utilizado nas complicações agudas e estas podem se resolver ou evoluir para as ditas complicações tardias. As complicações locais se desenvolvem inicialmente sem infecção concomitante. A presença de infecção, em qualquer coleção, em qualquer fase, terá como opção preferencial o tratamento por métodos invasivos. Dependendo da fase e do tipo de complicação, a modalidade de tratamento invasivo irá variar. Dessa forma, tanto a caracterização do tipo de complicação quanto da presença ou não de infecção são fundamentais para a instituição do tratamento adequado.

4.a Complicações Agudas

Devido ao aspecto tomográfico, o termo genérico “coleções” é utilizado nas complicações agudas e estas podem se resolver ou evoluir para as ditas complicações tardias. Existem dois tipos distintos: as coleções fluidas agudas e as coleções pós-necróticas⁽¹⁹⁾ (Figura 10).

- Coleções fluidas agudas - ocorrem no entorno do parênquima pancreático, associadas com pancreatite intersticial edematosa, e não possuem conteúdo necrótico. Apresentam resolução sem complicações na maioria dos casos. Em geral, não havendo manipulação externa, irão evoluir para resolução sem infecção

ou outras complicações. Em casos raros, a persistência de uma coleção fluida aguda por mais de quatro semanas dará origem a um pseudocisto pancreático. Este último raramente se desenvolve relacionado com pancreatite aguda, sendo mais frequente na pancreatite crônica. As coleções fluidas agudas se dividem em dois tipos: estéreis e infectadas.

- Coleções pós-necróticas - ocorrem como resultado da necrose do parênquima pancreático ou da gordura peripancreática e retroperitoneal. Dividem-se em coleções pós-necróticas intrapancreáticas, peripancreáticas e mistas. Na tomografia computadorizada são identificadas devido à ausência de perfusão na projeção da área referente ao parênquima pancreático. Coleções pós-necróticas peripancreáticas podem ser difíceis de ser diferenciadas de coleções fluidas agudas, necessitando exame realizado de forma adequada para análise de nuances de densidade e heterogeneidade do conteúdo peripancreático. As coleções pós-necróticas se dividem em dois tipos: estéreis e infectadas.

4.b Complicações Tardias

São definidas a partir da evolução das complicações agudas após as mesmas atingirem quatro semanas. As “coleções fluidas agudas” evoluem com a formação de uma pseudocápsula e transformam-se em “pseudocistos”. As “coleções

pós-necróticas” evoluem com a formação de uma cápsula fibrosa e transformam-se em “necrose emparedada”, *walled-off necrosis* em inglês^(19,20) (Figura 10).

- Pseudocistos pancreáticos - são delineados por cápsula “falsa”, sem epitélio próprio, limitado pelas paredes dos órgãos que circundam a coleção fluida aguda

após quatro semanas. Seu conteúdo é predominantemente líquido e rico em amilase, podendo ser resultado de ruptura ductal pancreática. São formações raras na pancreatite aguda, sendo bem mais comuns na pancreatite crônica. Os pseudocistos se dividem em dois tipos: estéreis e infectados.^(19,20)

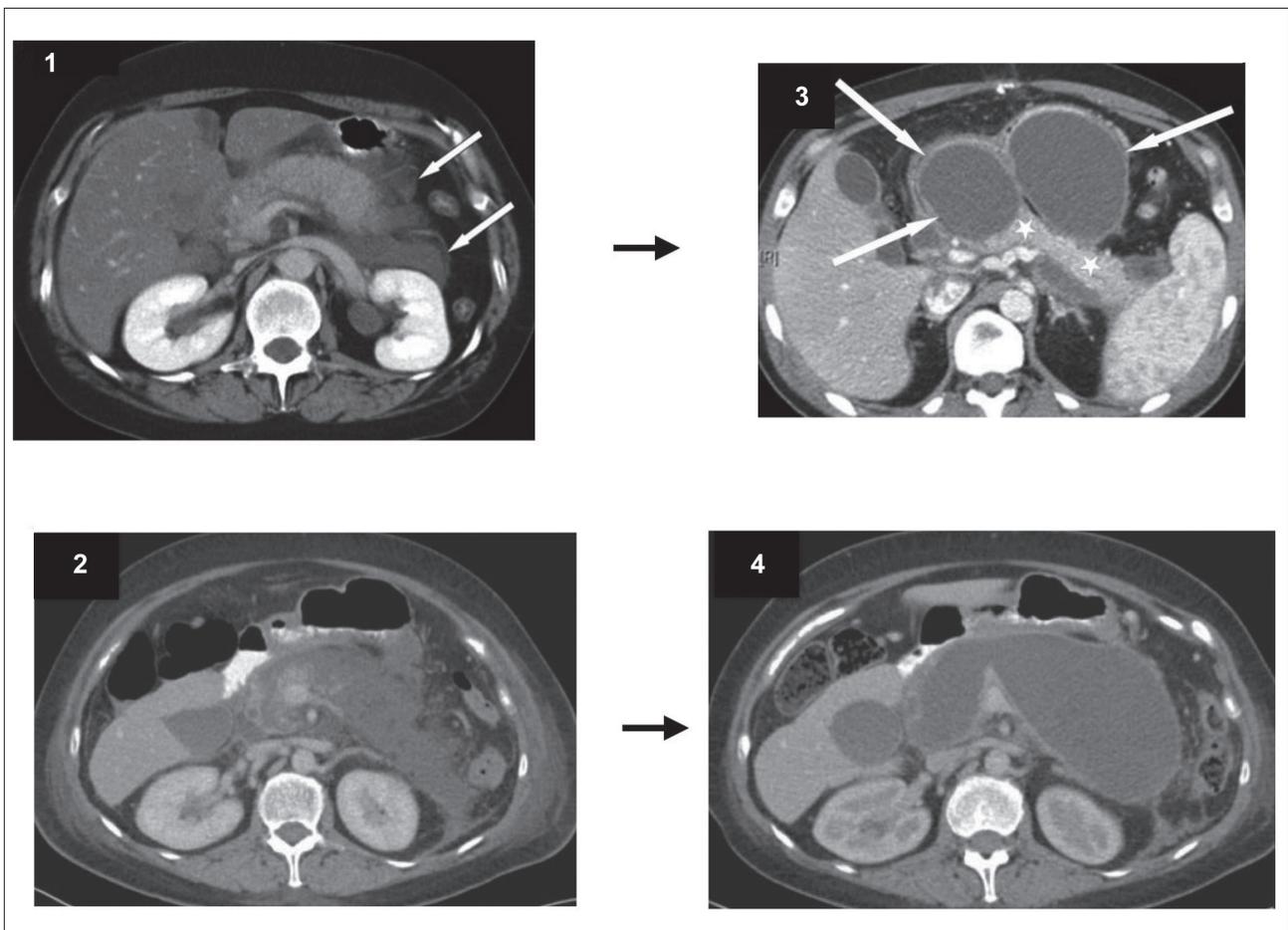


Figura 10

Evolução e terminologia das coleções na pancreatite aguda. 1. **Coleção fluida aguda**, a qual não possui necrose (até 4 semanas); 2. **Coleção pós-necrótica aguda**, pode ser intra, extrapancreática ou mista (até 4 semanas); 3. **Pseudocisto**, evolui da coleção fluida aguda que não se resolve em 4 semanas; 4. **Necrose emparedada** (*walled-off pancreatitis*), evolui da coleção pós-necrótica aguda que não se resolve em 4 semanas. Adaptado de Bollen⁽¹⁹⁾.

- Necrose emparedada - são formações oriundas de coleções pós-necróticas após quatro semanas de evolução. Apresentam cápsula fibrosa, geralmente mais espessa que aquela encontrada em pseudocistos, também sem epitélio próprio. No interior, o conteúdo pode variar quanto à presença de elementos sólidos e líquidos. Quanto mais tardia, maior a tendência de o conteúdo ser predominantemente líquido. Este, por sua vez, tanto nas áreas intra quanto peripancreáticas, é derivado de tecido necrótico. Quanto maior a área de uma necrose emparedada, menor a chance da mesma se resolver sem alguma intervenção invasiva, maior o risco de complicações, especialmente do desenvolvimento de necrose emparedada infectada. A necrose emparedada se divide em dois tipos: estéril e infectada.^(19,20)

DIAGNÓSTICO

A Classificação de Atlanta revisada de 2012 definiu parâmetros para o diagnóstico de pancreatite aguda com ênfase nos diferentes níveis de informação ou de “diagnósticos” relacionados. Além da caracterização da doença em si que utiliza elementos clínicos, radiológicos e laboratoriais, existe o “diagnóstico de severidade”, o “diagnóstico de necrose pancreática” e o “diagnóstico de necrose infectada”. Não menos importante é o processo de decisão que segue esses diagnósticos, de forma que quanto mais

severa a inflamação, mais importante será o acompanhamento seriado com critérios que possibilitem a implementação de condutas ágeis.⁽²¹⁾ Para tal existem inúmeros escores prognósticos em uso que associam achados clínicos, laboratoriais e radiológicos com pesos e pontuações distintos. Os principais são os escores de Ranson, utilizado na avaliação inicial, de Balthazar, utilizado na avaliação de coleções pancreáticas, e o de APACHE II, utilizado no seguimento de pacientes internados em centro de terapia intensiva.

Critérios mínimos para diagnóstico

A junção de informações de três critérios básicos que incluem o quadro clínico, exames laboratoriais e exames de imagem tem maior sensibilidade para o diagnóstico correto da pancreatite aguda. De forma mais simples, a partir de dois dos três critérios abaixo em dados objetivos, deve ser iniciado o tratamento adequado:

1. Dor abdominal típica de pancreatite aguda
2. Níveis séricos de amilase ou lipase 3 vezes acima do normal
3. Imagem compatível com pancreatite aguda (US, TC, ...)

Na maioria das vezes serão necessários apenas a caracterização da dor associada ao aumento de três vezes ou mais dos níveis séricos de amilase ou lipase para o diagnóstico.

Quadro clínico

O sintoma predominante é a dor abdominal de início abrupto, contínua, que aumenta de intensidade e dura mais de 24 horas. Pode se apresentar também como dor em barra (50% dos casos) e, de regra, é acompanhada de náusea e vômitos. Ao exame físico pode haver febre (76%), taquicardia (65%) e, menos frequentemente, icterícia (28%). Distensão abdominal e ruídos hidroaéreos diminuídos podem ser secundários ao quadro geral de inflamação. Os casos mais severos vêm acompanhados de taquicardia, hipotensão e taquidispneia, resultantes do processo inflamatório sistêmico. Podem ser encontrados sinais de hemorragia retroperitoneal: sinal de Grey Turner (equimose nos flancos), de Cullen (equimose periumbilical) e de Frey (equimose no ligamento inguinal).

Exames laboratoriais básicos

Os exames laboratoriais mais utilizados para o diagnóstico da pancreatite aguda são as dosagens séricas de amilase e lipase.

A amilase eleva-se 6 a 12 horas após o início da dor e tende a retornar a níveis normais em 3 a 5 dias. Aumento acima de três vezes tem sensibilidade e especificidade de 95% para o diagnóstico de pancreatite aguda.⁽²²⁾

A lipase apresenta níveis séricos aumentados após 4 a 8 horas do início do quadro, com pico em 24 horas, e tende a retornar a níveis normais em 8 a 14 dias. É um pouco

mais específica do que a amilase (96%) e ambas (amilase e lipase) são mais específicas que tomografia e ressonância para o diagnóstico de pancreatite aguda.⁽²²⁾

Outros exames não específicos e geralmente disponíveis que auxiliam no diagnóstico e definição de gravidade são:⁽²³⁾

- hemograma: a avaliação do hematócrito é relevante, sendo a sua elevação em 48 horas sinal de mau prognóstico, refletindo o sequestro de líquido para o terceiro espaço;
- ureia e creatinina: níveis anormalmente elevados nas primeiras 48 horas se associam com hipovolemia, necrose pancreática e aumento da taxa de mortalidade;
- bilirrubina, fosfatase alcalina e TGP (ALT): elevação dos seus níveis pode sugerir origem biliar. A concentração de TGP > 150 UI/L tem elevado valor preditivo positivo para o diagnóstico de pancreatite biliar;
- proteína C-reativa (PC-R): uma das proteínas da fase aguda de inflamação, produzida pelo fígado em resposta ao aumento das interleucinas 1 e 6, tem sido usada como critério de gravidade quando atinge valores de 150 mg/mL a partir de 24 horas de evolução; elevada sensibilidade (80%) para presença de necrose pancreática;
- cálcio e triglicérides: Hipertrigliceridemia é uma das etiologias associadas e a hipocalcemia é um dos critérios

indicativos de gravidade, pois é consumido na saponificação de gordura retroperitoneal;

- gasometria arterial: avalia o comprometimento pulmonar e o distúrbio metabólico.

Exames de imagens

- Radiografia simples:⁽²³⁾ afasta pneumoperitônio e, assim, várias outras causas de abdome agudo. Pode apresentar sinais inespecíficos, como: distensão de alças de delgado (alça sentinela), sinal de Gobiet (distensão de cólon transverso devido à sua infiltração) e sinal de *cut off* no cólon (distensão gasosa nos ângulos hepáticos e esplênico e ausência de gás no transversos). Um terço apresenta alterações na radiografia de tórax, como elevação de hemicúpula diafragmática, derrame pleural, atelectasias basais, infiltrado pulmonar ou SARA.
- Tomografia computadorizada (TC): deve ser solicitada após 72 horas de evolução do quadro clínico, em todos os pacientes com pancreatite aguda grave, para identificação de áreas mal-perfundidas e coleções sugestivas de necrose pancreática e peripancreática. Pode ser realizada precocemente quando existe dúvida nos demais exames e é necessário diagnóstico diferencial com outras causas de dor abdominal aguda. É desnecessária para o tratamento da PA leve. Vale ressaltar que existe a possibilidade de piora da lesão pancreática com o uso

de contraste e risco de lesão renal em paciente com pancreatite severa.

- Ressonância magnética com colangiopressão: tem a vantagem de não empregar contraste. Parece ter melhor sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite aguda precoce quando comparada à TC e melhor caracterização dos ductos biliares e pancreáticos e das complicações da pancreatite. No entanto, o tempo para completá-la ainda é longo e o seu custo é maior.
- Ultrassonografia e ecoendoscopia: avaliam a presença de cálculos ou microcálculos nas vias biliares; a primeira pode ser realizada precocemente, a segunda costuma ser indicada depois da fase aguda quando não existe definição do diagnóstico etiológico.
- Colangiografia endoscópica: modernamente utilizada como adjuvante para terapêutica quando existe colangite e indicação da retirada de cálculos alojados no colédoco distal.

Complicações associadas à pancreatite severa:

- Complicações pulmonares: derrame pleural, atelectasia e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).
- Insuficiência renal: o sequestro de fluidos que ocorre na fase aguda da pancreatite leva à depleção do volume intravascular, podendo cursar com insuficiência renal aguda pré-renal.

- Sistema cardiovascular: pode haver falência aguda do miocárdio e choque em decorrência do processo inflamatório.
- Metabólicas: pode ocorrer hiperglicemia resultante de falência pancreática endócrina, acidose metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia na fase aguda.
- Sistêmicas: coagulação intravascular disseminada, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, choque hipovolêmico, todos na fase aguda. Trombose venosa portoesplenomesentérica, em diferentes níveis, desenvolve-se em cerca de 50% dos casos de PA necrosante e é rara na ausência da necrose.
- Síndrome compartimental abdominal: pacientes com pancreatite grave têm riscos aumentados de hipertensão intra-abdominal. Os fatores de risco incluem edema tecidual por ressuscitação fluida agressiva, inflamação peripancreática, ascite e íleo paralítico. É uma complicação potencialmente fatal que resulta em isquemia de órgãos viscerais e necrose tecidual. Ocorre com pressão intra-abdominal (PIA) > 20 mmHg.
- Outras: gastrite hemorrágica e úlcera de estresse.

Escores de Gravidade e Prognóstico

Considerando a compreensão da etiologia, fisiopatologia e história natural da pancreatite, as múltiplas evoluções possíveis, a importância da Classificação de Atlanta e sua terminologia, e tendo acesso

à documentação diagnóstica com acompanhamento seriado, utilizamos critérios para avaliação e prognóstico que auxiliam os processos de decisão terapêutica.⁽²⁴⁾

- Critérios de Ranson:⁽²⁵⁾ Conjunto de 11 variáveis com peso unitário avaliadas no momento da admissão e após 48 horas de evolução em que a pontuação crescente se associa a maior gravidade e mortalidade. A presença de três ou mais parâmetros dos critérios de Ranson é indicativa de pancreatite aguda grave. A mortalidade entre os casos que apresentam menos de três critérios de Ranson é de cerca de 1%, enquanto nos casos que apresentam três ou mais, chega a cerca de 35% (Quadro 1).
- Critérios de Balthazar:⁽²⁶⁾ A partir de exames tomográficos, avaliando as alterações morfológicas, o número de coleções e a quantidade de necrose pancreática, é gerado escore com pesos distintos e crescentes, proporcionais aos achados radiológicos. A mortalidade triplica com escore acima de 6 (Quadro 2).
- Critérios de APACHE II:⁽²⁷⁾ Conjunto de 12 variáveis clínicas e laboratoriais com pesos distintos e avaliação complexa, utilizado para diversas patologias em pacientes sob cuidados intensivos, define a pancreatite como grave quando o escore é maior ou igual a 8. Boa parte da literatura utiliza o critério de pontuação maior ou igual a 10 para definir o grupo de gravidade (Figura 11).

Quadro 1

Critérios de Ranson. Três ou mais critérios presentes configuram pancreatite aguda severa.

Na admissão	Primeiras 48horas
Idade > 55 anos	Queda do hematócrito > 10%
Leucocitose > 16.000/mm ³	Aumento > 10mg/dL de ureia
Glicose > 200mg/dL	Cálcio < 8mg/dL
LDH > 350 UI/L	PaO ₂ < 60mmHg
TGO > 250 UI/L	BE - 4,0 ou mais
	Perda de > 6L de líquido

Quadro 2

Critérios de Balthazar. Descrevem o grau de inflamação e o número de coleções com o percentual de necrose pancreática. Os indicadores possuem pesos distintos e o escore final contempla, de forma crescente, três diferentes níveis de gravidade (0-3; 4-6; 7-10).

GRAU	PONTOS	
A- Pâncreas normal	0	
B- Pâncreas aumentado	1	
C - Inflamação do pâncreas ou gordura peripancreática	3	
E- Duas ou mais coleções e/ou presença de ar intraperitoneal	4	
NECROSE		
Sem necrose	0	
Necrose < 30%	2	
Necrose de 30% a 50%	4	
Necrose > 50%	6	
ÍNDICE TOTAL (alterações inflamatórias + necrose) = 0-10 pontos		
ESCORE	MORBIDADE (%)	MORTALIDADE (%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
SatO ₂	> 499	350-499	200-349		< 200				
SiFiO ₂ ≥ 0,5									
SiFiO ₂ ≤ 0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Soma de pontos (A) = 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores.									
ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)					ÍNDICE DA IDADE (C)				
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora					Idade em anos:				
					<45 anos: 0 pontos				
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual					45-54: 2 pontos				
					55-64: 3 pontos				
					65-74: 5 pontos				
					≥75: 6 pontos				
CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)									

Figura 11

Crterios de APACHE II Cr=creatinina; FC=frequência cardíaca; FR=frequência respiratória; GB=global de leucócitos; Ht=hematócrito; K=potássio plasmático; Na=sódio plasmático; PAM=pressão arterial média; pH art=pH arterial; SatO₂=saturação de oxigênio; T retal=temperatura retal; Adaptado de Knaus et cols⁽²⁶⁾.

Outros critérios: Existem diversas propostas de escores simplificados, relações simplificadas de dois parâmetros e mesmo parâmetros unitários que buscam antecipar e indicar gravidade, presença de necrose, infecção da necrose e mortalidade. Entre os critérios simplificados destacam-se os de Glasgow (8 parâmetros), BISAP (5 parâmetros), PANC 3 (3 parâmetros), HAPS (3 parâmetros), JSS (3 parâmetros) e SNNAP (9 parâmetros).⁽²⁴⁾ Entre as relações simplificadas destacam-se o quociente entre o índice de anisocitose e a dosagem sérica do cálcio total, com alta sensibilidade como preditor de severidade (>1.4) e mortalidade (>1.7),⁽²⁸⁾ a elevação da proteína C-reativa como

preditora de gravidade e de necrose pancreática, e, finalmente, a elevação da procalcitonina como preditora precoce de infecção da necrose pancreática.^(29,30)

CONCLUSÃO

Na prática clínica o diagnóstico da pancreatite aguda, na maioria das vezes, será firmado por achados clínicos associados ao aumento sérico de amilase ou lipase, a necrose pancreática será identificada adequadamente por tomografia com contraste realizada após o terceiro dia de evolução (melhor após o sétimo dia), a gravidade na admissão pelos critérios de Ranson e o acompanhamento da gravidade em unidade de terapia intensiva pelos critérios

de APACHE II.⁽³¹⁾ A disponibilidade de procalcitonina poderá auxiliar ainda no diagnóstico precoce de infecção da necrose.

Reforçando que a diminuição da mortalidade será proporcional ao diagnóstico precoce de severidade com instituição

precoce de terapêutica adequada, achados pontuais de gravidade na admissão como presença de derrame pleural, hiperglicemia precoce em paciente não previamente diabético e aumento de escórias nitrogenadas não podem jamais ser ignorados.

REFERÊNCIAS

1. Trivino T, Lopes Filho GJ, Torrez FRA. Acute pancreatitis: What has changed. *GED gastroenterol. endosc. dig* ; 21(2): 69-76, mar.-abr. 2002. | LILACS | ID: lil-316479.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017 Mar-Apr;17(2):155-165. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31138897.
4. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, Butler C, Esmailisaraaji L, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020 Apr 17;15(4):e0231883. doi: 10.1371/journal.pone.0231883. PMID: 32302358; PMCID: PMC7164626.
5. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019 Nov/Dec;48(10):1263-1273. doi: 10.1097/MPA.0000000000001428. PMID: 31688589.
6. Lee B, Zhao Q, Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):383-389.
7. Wang G et al, Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009 March 28; 15(12): 1427-1430.
8. Dytz MG, Mendes de Melo J, de Castro Santos O, da Silva Santos ID, Rodacki M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Hereditary Pancreatitis Associated With the N29T Mutation of the PRSS1 Gene in a Brazilian Family: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(37):e1508. doi: 10.1097/MD.0000000000001508. PMID: 26376395; PMCID: PMC4635809.
9. Rocha APC, Schawkat K, Morteale KJ. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1338-1349. doi: 10.1007/s00261-019-02319-2. PMID: 31712865.
10. Mancilla Asencio C, Berger Fleiszig Z. Intra-Abdominal Hypertension: A Systemic Complication of Severe Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jun 10;58(6):785. doi: 10.3390/medicina58060785. PMID: 35744049; PMCID: PMC9229825.
11. Kawasaki Y, Kamidani R, Okada H, Nakashima Y, Yamaji F, Fukuta T, Yoshida T, Yoshida S, Ogura S. Midline fasciotomy for severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jun 28;79:104081. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104081. PMID: 35860170; PMCID: PMC9289434.
12. Wang Z, Li F, Liu J, Luo Y, Guo H, Yang Q, Xu C, Ma S, Chen H. Intestinal Microbiota - An Unmissable Bridge to Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2022 Jun 14;13:913178. doi: 10.3389/fimmu.2022.913178. PMID: 35774796; PMCID: PMC9237221.
13. Rana SS, Bush N, Kang M, Gupta R. A New Entity of Walled off Extra Pancreatic Necrosis is Associated with Better Outcomes Following Endoscopic Transmural Drainage. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022 Mar 19;31(1):60-66. doi: 10.15403/jgld-4045. PMID: 35306564.

14. Maatman TK, Roch AM, Lewellen KA, Heimberger MA, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Spectrum of Operative Management. *J Surg Res.* 2020 Mar;247:297-303. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.068. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685250.
15. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.
16. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
17. Carioca AL, Jozala DR, de Bem LO, Rodrigues JM. Severity assessment of acute pancreatitis: applying Marshall scoring system. *Rev Col Bras Cir.* 2015 Sep-Oct;42(5):325-7. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912015005010. PMID: 26648151.
18. Abu Omar Y, Attar BM, Agrawal R, Randhawa T, Majeed M, Wang Y, Simons-Linares CR, Wang Y. Revised Marshall Score: A New Approach to Stratifying the Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2019 Dec;64(12):3610-3615. doi: 10.1007/s10620-019-05719-y. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286346.
19. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol.* 2016 Feb;71(2):121-33. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.013. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26602933.
20. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed).* 2019 Nov-Dec;61(6):453-466. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2019.04.001. Epub 2019 May 29. PMID: 31153603.
21. Galvão-Alves J. Pancreatite aguda: terapêutica clínica / Acute pancreatitis: clinical therapeutic. *J. bras. med ;* 101(5): 33-40, set.-out. 2013. | LILACS | ID: lil-706144
22. Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician.* 2014 Nov 1;90(9):632-9. PMID: 25368923.
23. Eulálio JMR, Abreu RAS. Cirurgia do Pâncreas; in Manual do Residente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Roberto Saad Junior e Luís Carlos Von Bahten; Editora dos Editores. 2021, cap 39: 435-454. ISBN 978-65-86098-94-5.
24. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med.* 2015 Jun;48(6):762-70. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25843921.
25. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493970.
26. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641. PMID: 2296641.
27. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
28. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jul 5;18(1):108.
29. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015;2015:519534.
30. He WH, Zhu Y, Zhu Y, Jin Q, Xu HR, Xion ZJ, Yu M, Xia L, Liu P, Lu NH. Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;32(11):1895-1901. doi: 10.1111/jgh.13803. PMID: 28419583.
31. Kiat TTJ, Gunasekaran SK, Junnarkar SP, Low JK, Woon W, Shelat VG. Are traditional scoring systems for severity stratification of acute pancreatitis sufficient? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018 May;22(2):105-115.

Doença venosa crônica em mulheres

Chronic venous disease in women

Alcides José Araújo Ribeiro¹
 Alice de Oliveira Ribeiro^{2*}
 Filipe Kleinman Fiorelli^{6*}
 Gabriel Amim Fiorelli^{4*}
 Henrique Amim Fiorelli^{4*}
 Bernardo Cunha Senra Barros^{3,9}
 Rossano Kepler Alvim Fiorelli^{3,4,5,6,9}
 Stênio Karlos Alvim Fiorelli^{3,4,5,9}
 André Luiz Malavasi Longo de Oliveira⁷
 Juliana de Miranda Vieira⁸
 Marcos Arêas Marques^{3,8,9}

¹ Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF

² Centro Universitário UNIEURO, Brasília, DF

³ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ

⁴ Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ

⁵ Universidade Estácio de Sá (IDOMED), Rio de Janeiro, RJ

⁶ Faculdade de Medicina Suprema, Três Rios, RJ

⁷ Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

⁸ Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

⁹ Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, EBSERH/UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ

*Acadêmicos de Medicina

Correspondência

Marcos Arêas Marques

Departamento de Cirurgia,

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle /UNIRIO

Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã

Rio de Janeiro - RJ CEP: 20270-901

E-mail: mareasmarques@gmail.com

RESUMO

A doença venosa crônica de membros inferiores é uma patologia de alta prevalência na população mundial. Apesar de ter baixa mortalidade, possui alta morbidade e impacto socioeconômico importante nos sistemas de saúde público e privado. Em relação ao sexo feminino observamos algumas situações específicas, como o aumento de sua incidência na gestação e a ocorrência de síndrome da congestão pélvica.

Palavras-chave: Varizes; insuficiência venosa; mulheres; gestantes; dor pélvica; membros inferiores

ABSTRACT

Chronic venous disease of the lower limbs is a highly prevalent pathology in the world population. Despite having low mortality, it has high morbidity and an important socioeconomic impact on public and private health systems. In relation to females, we observed some specific situations such as the increased incidence during pregnancy and the occurrence of pelvic congestion syndrome.

Keywords: Varicose veins; venous insufficiency; women; pregnant women; pelvic pain; lower limbs

INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica (DVC) é uma patologia de alto impacto socioeconômico, devido a sua elevada incidência e prevalência, podendo acometer até 85% da população ocidental e consumir de 2% a 3% do orçamento anual da saúde, especialmente nos seus estágios mais avançados.⁽¹⁾ A DVC envolve um amplo espectro de anormalidades venosas, nas quais o retorno do sangue fica comprometido, com fatores genéticos e ambientais podendo contribuir para o seu desenvolvimento. Além de sua origem multifatorial, reconhece-se hoje que sua fisiopatologia tem relação com a inflamação, possivelmente desencadeada pela incompetência valvar e, por consequência, uma hipertensão venosa sustentada.⁽²⁾

Varizes é o termo utilizado para definir veias que se tornam dilatadas, alongadas e tortuosas, com perda da função valvar e alterações da parede associadas à hipertensão venosa crônica, e

é a manifestação mais comum da DVC de membros inferiores (MMII).^(3,4)

CLASSIFICAÇÃO

Na tentativa de padronizar a terminologia referente à história natural da DVC, algumas classificações foram propostas e sofreram atualizações ao longo dos anos, porém nenhuma delas pode ser considerada ideal. O desenvolvimento de um sistema padronizado de classificação clínica é fundamental tanto para a compreensão da história natural da doença, quanto para a comparação de métodos de diagnóstico e tratamento.⁽⁵⁾

A classificação CEAP (acrônimo, do inglês, *Clinical – Etiological – Anatomical – Pathophysiological*) é, atualmente, a mais utilizada no mundo e visa facilitar e uniformizar descrições em publicações científicas sobre a DVC (Quadro 1).⁽⁶⁾ Esse sistema é baseado em manifestações clínicas (C), fatores etiológicos (E), distribuição anatômica (A) e fisiopatologia subjacente (P).

UNIFORMIZAÇÃO DOS TERMOS

Em 2009, o Fórum Venoso Americano propôs uma atualização dos termos referentes à DVC em um documento⁽¹⁾ consensual:

- **Desordem venosa crônica:** inclui todo o espectro funcional e morfológico das anormalidades do sistema venoso.
- **Doença venosa crônica:** qualquer anormalidade morfológica e funcional do sistema venoso, de longa duração, que se manifesta com sinais e/ou sintomas

e necessitam de investigação e/ou tratamento.

- **Insuficiência venosa crônica:** termo reservado à DVC avançada, associada ao edema, alterações cutâneas ou ulceração.
- **Síndrome pós-trombótica:** DVC secundária à trombose venosa profunda (TVP).
- **Síndrome da congestão pélvica:** sintomas crônicos que incluem dor pélvica, sensação de peso na região perineal, urgência urinária e/ou dispareunia, causadas pelo refluxo e/ou obstrução de veias ovarianas e/ou pélvicas, associadas às varizes vulvares, perineais e/ou de MMII.

Quadro 1

Classificação clínica da CEAP. Adaptado de Lurie F, et al. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-352.

C0	Sem varizes visíveis ou palpáveis
C1	Telangiectasias ou veias reticulares
C2	Veias varicosas
C2r	Veias varicosas recorrentes
C3	Edema
C4	Alterações cutâneas e tecido celular subcutâneo secundárias a DVC
C4a	Pigmentação ou eczema
C4b	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca
C4c	Corona phlebectatica
C5	Úlcera venosa cicatrizada
C6	Úlcera venosa ativa
C6r	Úlcera venosa recorrente

EPIDEMIOLOGIA

As estimativas quanto à prevalência de varizes de MMII variam amplamente, de 2% a 56% em homens e de 1% a 73% em mulheres.⁽⁶⁾ O Estudo de Framingham, publicado em 1988, avaliando a epidemiologia da doença varicosa em 3.822 adultos, mostrou resultados que indicavam que a incidência de veias varicosas era maior entre as mulheres do que entre os homens, independente da faixa etária.⁽⁷⁾ Essa diferença pode chegar até a proporção de 3:1 (mulheres:homens).⁽⁸⁾

O Edinburgh Vein Study⁽⁹⁾ avaliou 1.566 pessoas com idade entre 18 e 64 anos, das quais 124 apresentaram queixas compatíveis com DVC e com prevalência de 9,4% nas mulheres e 6,6% nos homens.

A epidemiologia da DVC também foi relatada em uma coorte internacional com 91.545 pacientes adultos, do programa Vein Consult, em diferentes regiões geográficas, incluindo Europa, América Latina, Oriente Médio e Extremo Oriente. A prevalência encontrada foi de 83,6%: 63,9% (C1 a C6) e 19,7% (C0s). Os pacientes classificados como C0 foram mais frequentemente do sexo masculino, independentemente da idade e da localização geográfica. Já os classificados entre C1 a C3 foram mais frequentes do sexo feminino, independente do país, porém a prevalência de estágios mais avançados (C4 a C6) não diferia entre os sexos.⁽¹⁰⁾

ETIOLOGIA

Os fatores de risco mais associados às varizes de MMII são: idade avançada, gravidez, obesidade (IMC >30kg/m²) e história familiar.⁽¹¹⁾ Porém estas varizes também podem estar associadas a fatores ambientais e comportamentais, como ortostatismo ou permanência na posição sentada, por longos períodos.⁽¹²⁾

Cerca de 80% dos pacientes têm um componente genético na sua gênese, podendo, inclusive, ser considerado um distúrbio de caráter familiar. Em um estudo com 134 famílias, Cornu-Thenard et al. relataram que o risco de desenvolver varizes era de 89% se o pai e a mãe fossem portadores da doença; de 47% se apenas um dos dois fosse portador e de 20% se nenhum dos dois a apresentasse.⁽¹³⁾

Varizes e gestação

Existe uma relação estreita entre varizes de MMII e gestação (Figura 1).⁽¹⁴⁾ A gravidez pode provocar o aparecimento da doença, ou mesmo piorar o quadro preexistente, e a cada ciclo gestacional o problema pode se acentuar. Aproximadamente 20% das mulheres desenvolvem veias varicosas ao longo da gestação e estas podem apresentar um padrão de anatômico anárquico.⁽¹⁵⁾

Além da genética, existem fatores hormonais e mecânicos relacionados à gênese das varizes na gestação. Os níveis

aumentados de estrógenos nos primeiros 4 meses de gestação, com pico na 32ª semana, levam a um aumento de 40% a 50% do volume plasmático total, ao passo que o aumento do nível sérico da progesterona, que tem ação miorelaxante na parede venosa, provoca hipotonia das veias, induzindo a estase venosa.⁽¹⁴⁾

Além disto, pode ocorrer a intensificação da compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita contra a 5ª vértebra lombar pelo útero gravídico (síndrome de Cockett ou

May-Thurner) ou mesmo a compressão da veia cava quando a gestante assume a posição de decúbito lateral direito.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

SINAIS E SINTOMAS

O sintoma mais comum de varizes de MMII é a dor ou a sensação de queimação ou peso nas pernas e plantas dos pés, podendo ocorrer também prurido, sensação de cansaço, fadiga, pernas irrequietas e câimbras. No entanto, nenhum desses sintomas é considerado patognomônico da DVC.⁽¹⁷⁾



Figura 1

Varizes em paciente gestante

O sinal mais comum e precoce é a formação de edema perimaleolar, que inicialmente aparece ao fim do dia e regride com o repouso, porém nos estágios mais avançados pode não regredir completamente com o repouso.^(16,17) Com a progressão da doença, podem surgir hiperchromias acastanhadas em face medial do terço inferior de perna, associadas à inflamação e à fibrose cutânea (lipodermatoesclerose [Figura 2]), que podem evoluir, com ulceração da região maleolar medial. Outras complicações que podem ocorrer são a varicorrágia, trombose venosa superficial e profunda.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O desconforto ou incômodo estético é muito comum, sendo muitas vezes a principal causa de procura por tratamento, mesmo no paciente assintomático.⁽¹⁶⁾

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito na maioria das vezes mediante anamnese e exame físico.

O eco Doppler colorido (EDC) venoso superficial e profundo de MMII é o exame complementar de escolha em pacientes com DVC e é o padrão de referência na avaliação da morfologia e hemodinâmica.⁽¹⁹⁾ Além disso o EDC auxilia na definição da etiologia das varizes, se são primárias ou secundárias, relacionadas a alguma outra doença, como por exemplo TVP, varizes pélvicas ou síndrome de May-Thurner.

A pletismografia a ar ou a fotopletis-mografia podem ser solicitadas em casos selecionados, para avaliar a função das

bombas impulso-aspirativas dos MMII e a eficácia do tratamento realizado.

TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico consiste em estimular a mudança de hábitos de vida, evitando a postura estática durante o trabalho, incentivando a perda de peso e a prática regular de exercícios físicos.

O uso diário de meias elásticas de compressão graduada (MECG) e de medicamentos venotônicos, como cumarina, troxerutina, diosmina/hesperidina, picnogenol, *melilotus officinalis* e castanha da índia, pode amenizar os sinais e sintomas da DVC.



Figura 2

Varizes, lipodermatoesclerose e úlcera cicatrizada em perna direita.

TRATAMENTO INTERVENCIONISTA

Escleroterapia

A escleroterapia baseia-se na introdução de uma medicação (glicose e/ou polidocanol) na luz de um vaso, com o intuito de provocar uma lesão endotelial e, portanto, a sua oclusão. É o tratamento mais utilizado para as telangiectasias (Figura 3),⁽²⁰⁾ e pode ser realizado com o esclerosante na forma líquida ou sob a forma de espuma (ao ser misturada ao ar ambiente). A técnica de espuma densa normalmente é usada em varizes mais calibrosas ou em telangiectasias refratárias à escleroterapia líquida.⁽²⁰⁾



Figura 3
Telangiectasias ou aranhas vasculares (microvarizes).

Espuma densa ecoguiada (EDE)

A EDE é um método utilizado no tratamento de varizes com maior calibre e das veias safenas insuficientes. Esta técnica utiliza o EDC para guiar a punção venosa e injetar a espuma de polidocanol sob visão direta.⁽²¹⁾

Laser Transdérmico (LT)

O LT consiste no disparo do *laser* através da pele promovendo a destruição da varicosidade pela dissipação de calor intenso, localizado e seletivo (fototermólise). Pode ser utilizado nas telangiectasias, varizes reticulares e veias nutrícias.⁽²²⁾

Miniflebectomia com anestesia local

A miniflebectomia com anestesia local é indicada para os casos de varizes de menor calibre, podendo ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Nesta técnica, as varizes são retiradas com agulhas de crochê através de pequenas incisões cutâneas.⁽²³⁾

Flebectomia

A cirurgia convencional é um procedimento realizado em centro cirúrgico e reservado para pacientes portadores de varizes de maior calibre. O tempo de repouso é mais prolongado, se estendendo por 7 a 30 dias. Neste procedimento poderão ser retiradas as safenas, colaterais, perfurantes, reticulares, se estiverem insuficientes, dependendo do caso de cada paciente.⁽²³⁾

Termoablação

Esta técnica consiste na inserção de uma fibra que provoca uma lesão térmica por aquecimento, através do *laser* ou radiofrequência, da parede da veia varicosa, provocando o seu fechamento. A grande vantagem desta técnica é observada no período pós-operatório, pois ocorre menos edema, equimoses e hematomas, permitindo o retorno às atividades usuais mais precocemente.⁽²⁴⁾

Existem ainda outras novas técnicas já disponíveis no Brasil, como os cateteres vibratórios com injeção de esclerosantes (Clarivein[®]), os cateteres que causam lesão mecânica na veia através de seu componente metálico, associado a agentes esclerosantes (Flebogrif[®]), as espumas industrializadas (Varithena[®]) e aparelhos capazes de produzir uma espuma densa mais estável (Varixio[®]).⁽²¹⁻²⁴⁾

Varizes pélvicas (VP) e síndrome da congestão pélvica (SCP)

O retorno do sangue da região pélvica acontece através das veias ilíacas internas e veias ovarianas. A veia ovariana esquerda drena para veia renal esquerda, enquanto a veia ovariana direita drena para veia cava inferior na maioria das vezes. O fluxo invertido em alguma dessas veias pode provocar VP e a SCP. Essas varizes podem ser encontradas em até 15% das mulheres entre 20 e 50 anos (Figura 4).⁽²⁵⁾



Figura 4
Varizes vulvares em paciente idosa.

As VP podem ter etiologia hormonal, provocadas pelo estradiol e progesterona, os quais causam uma dilatação das veias ovarianas e uterinas, especialmente na gestação, ou etiologia mecânica, como na síndrome de May-Thurner, trombose de veias ilíacas ou cava, compressão da veia renal esquerda pela artéria mesentérica superior (síndrome de quebra-nozes) e tumores pélvicos.⁽²⁵⁾

Quando a paciente apresenta sintomas como dor pélvica ou sensação de peso na pelve, principalmente ao final do dia, após longos períodos em ortostatismo ou sentado e que melhora com repouso, dispareunia, dismenorreia, estrangúria e constipação, passa a ser caracterizada a SCP.^(15,25)

O refluxo das VP pode ser drenado para veias dos MMII, causando varizes principalmente na região glútea, face interna do terço proximal da coxa e região vulvar (Figura 4).⁽²¹⁾ Estima-se que a recidiva de varizes de MMII por presença de VP concomitante chegue a 17%.⁽²⁵⁾

O diagnóstico de VP é realizado através da ultrassonografia transvaginal. Para complementação diagnóstica e planejamento do tratamento pode ser necessária a realização de flebografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. É importante salientar que a presença de veias dilatadas na pelve observada em exames complementares nem sempre tem significado clínico e, portanto, deve-se sempre associar esse achado com a anamnese para a correta condução do caso.⁽¹⁵⁾

TRATAMENTO DA VP E DA SCP

O tratamento clínico pode ser feito com acetato de progesterona ou implante de etonogestrel, ambos contraindicados na gestante.⁽¹⁵⁾

O tratamento cirúrgico clássico consiste na ligadura da veia ovariana ou da veia ilíaca interna por videolaparoscopia. Em casos que esse tratamento não é resolutivo, pode ser necessária, eventualmente, a histerectomia e a ooforectomia.^(15,25)

O tratamento cirúrgico endovascular consiste no implante de pequenas molas para causar obstrução da veia ovariana e/ou da veia ilíaca interna. Também pode ser realizada escleroterapia com EDE de polidocanol. Outros agentes também podem ser utilizados para ocluir a veia, como gelfoam, sulfato de tetradecil e cianocrilato, dentre outros.^(15,25)

REFERÊNCIAS

1. Eklöf B et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49(2):498-501.
2. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018; 46:380-393.
3. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239.
4. Bergan JJ. A unifying concept of primary venous insufficiency. *Dermatol Surg.* 1998;24(4):425-8.
5. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-352.
6. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175-84.
7. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988;4(2):96-101.
8. Cassou MF, Gonçalves PCZ, Engelhorn CA. Probabilidade de refluxo nas veias safenas de mulheres com diferentes graus de insuficiência venosa crônica. *J Vasc Bras.* 2007;6(3):238-245.

9. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1999; 53:149-153.
10. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105-15.
11. Wittens C et al. Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(6):678-737.
12. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2005;111(18):2398-409.
13. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, De Vincenzi I, Carpentier PH. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(5):318-26.
14. Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras.* 2016;15(4):293-301.
15. Rodríguez-Nora B, Álvarez-Silvares E. Actualización del tratamiento de la insuficiencia venosa en la gestación. *Semergen.* 2018;44(4):262-269.
16. Perrin M, Eklof B, VAN Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaides A, et al. Venous symptoms: the SYM vein consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol.* 2016;35(4):374-98.
17. Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of venous disorders with leg symptoms: results from the Bonn vein study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):360-7.
18. Maffei FHA. Contribuição para o conhecimento da epidemiologia das varizes e da insuficiência venosa crônica dos membros inferiores [tese]. Botucatu: UNESP; 1982.
19. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus document. Part II. Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(3):288-99.
20. Barros BCS, Barros RLS. Tratamento de varizes com espuma densa. In: Merlo I, Oliveira JCP, Kikuchi R. *Flebologia estética na prática clínica.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2020. 255-276.
21. Oliveira JCP, Merlo I, Kikuchi R, Fonseca e Fonseca JM, Chimelli BCAR, Barreto FTR, Peclat APRM, et al. Laser nas telangiectasias associados ou não a escleroterapia. In: Merlo I, Oliveira JCP, Kikuchi R. *Flebologia estética na prática clínica.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2020. 299-312.
22. Angnes RF. Operando varizes fora do hospital. In: Merlo I, Oliveira JCP, Kikuchi R. *Flebologia estética na prática clínica.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2020. 373-382.
23. Viarengo LMA, Viarengo G, Mancini MW. Laser na cirurgia de varizes. In: Merlo I, Oliveira JCP, Kikuchi R. *Flebologia estética na prática clínica.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2020. 327-372.
24. Goldman MP, Gueux JJ, Bolton J. Mecanismo de ação da escleroterapia. In: Goldman MP, Weiss RA, Partsch H, Perrin MR, Ramelet AA, Ricci S, et al. *Tratamento de varizes e telangiectasias dos membros inferiores.* 6.ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2018.185-212.
25. Cypreste Oliveira FA et al. Tratamento da congestão pélvica associada a varizes dos membros inferiores: relato de uma pequena série de casos. *J Vasc Bras.* 2012; 11 (1):62-66.

Denervação Simpática Renal no tratamento da Hipertensão Arterial Não Controlada

Renal Denervation for the treatment of uncontrolled arterial hypertension

Esmeralci Ferreira

Professor Associado da Disciplina de Cardiologia da FCMUERJ
Coordenador do Setor de Hemodinâmica do HUPE
Coordenador do Setor de Hemodinâmica AMIL - UHG
(Pasteur e Panamericano)
Médico do Setor de Hemodinâmica Rede DASA – Hospital São Lucas
Membro da ACAMERJ

Valerio Fuks

Chefe do Serviço de Cardiologia do HFSE
Coordenador do Serviço de Hemodinâmica do HFSE
Coordenador do Setor de Hemodinâmica Hospital CAXIAS D'OR
Médico do Setor de Hemodinâmica Rede DASA – Hospital São Lucas

Correspondência

Esmeralci Ferreira

Hospital Universitário Pedro Ernesto
Avenida 28 de setembro, nº 77 - Vila Isabel
Rio de Janeiro-RJ CEP: 20551-030
E-mail: esmeralci@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial não controlada (HANC) engloba pacientes com hipertensão arterial resistente e refratária, e está diretamente relacionada ao aumento da mortalidade, lesões em órgãos alvo, secundários a alterações renais graves, doenças cardíacas e cerebrovasculares, devido a falta de tratamento medicamentoso adequado ou não resposta às terapias farmacológicas e mudanças de estilo de vida. A mortalidade por doenças cardiovasculares aumenta progressiva e linearmente à medida que a pressão arterial (PA) aumenta, enquanto a redução da PA está associada à redução significativa dos riscos. O aumento do tônus simpático nas artérias renais é um dos principais componentes da HANC, e os cateteres para denervação simpática renal (DSR) têm sido desenvolvidos, utilizando diversas tecnologias que permitem a ablação das fibras nervosas no endotélio renal, por radiofrequência ou ultrassom, objetivando a redução da PA. As discussões e controvérsias sobre a eficácia deste tratamento são bastante amplas, principalmente quando associadas a resultados e evidências recentes. O presente artigo traz uma revisão sobre o papel do sistema nervoso simpático na HANC, explicação, desenvolvimento do conhecimento sobre a técnica percutânea de DSR e sua base de evidências.

Palavras-chave: Denervação Simpática Renal; Hipertensão Arterial Refratária; Hipertensão Arterial Não Controlada; Agentes Anti-hipertensivos; Risco Cardiovascular; Revisão do Sistema Nervoso Simpático.

ABSTRACT

Uncontrolled arterial hypertension (UAH) encompasses patients with resistant and refractory hypertension, and is directly related to increased mortality, organ damage secondary to severe renal alterations, heart diseases, and cerebrovascular diseases, due to inadequate drug treatment or lack of response to pharmacological therapies and lifestyle changes. Cardiovascular mortality progressively and linearly increases as blood pressure (BP) rises, while BP reduction is significantly associated with reduced risks. Increased sympathetic tone in the renal arteries is one of the main components of UAH, and renal sympathetic denervation (RDN) catheters have been developed, using various technologies allowing for ablation of nerve fibers in the renal endothelium, through radiofrequency or ultrasound, aiming to reduce BP. Discussions and controversies about the effectiveness of this treatment are quite extensive, especially when associated with recent results and evidence. This article provides a review of the role of the sympathetic nervous system in UAH, explanation, development of knowledge about percutaneous RDN technique, and its evidence base.

Keywords: Renal Sympathetic Denervation; Resistant Arterial Hypertension; Uncontrolled Arterial Hypertension; Antihypertensive Agents; Cardiovascular Risk; Sympathetic Nervous System Review.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a doença cardiovascular (DCV) mais prevalente no mundo e o principal fator de risco modificável para a prevenção da mortalidade por acidente

vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). A incidência global é de 25% da população, sendo responsável por uma mortalidade de 10 milhões de indivíduos ao ano.⁽¹⁾ Os dados de prevalência no país tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram HAS.⁽²⁾ Elevações na pressão arterial (PA) estão relacionadas, de forma direta e proporcional, a graves complicações nos órgãos alvo, como o risco para cardiopatia isquêmica, AVC, doença renal crônica (DRC) e morte precoce.⁽²⁾

O Ministério da Saúde publicou um relatório apontando que o número de adultos com diagnóstico médico de hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil.⁽³⁾ Os índices saíram de 22,6% em 2006 para 26,3% em 2021.⁽³⁾ O relatório mostrou ainda um aumento na prevalência do indicador entre os homens, variando 5,9% para mais.⁽³⁾ Os dados foram levantados pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) da pasta que levou em consideração a indicação temporal das últimas dezesseis edições. Adicionalmente foi observada uma queda nos registros em determinadas faixas etárias, sendo a maior redução encontrada entre adultos de 45 a 64 anos.⁽³⁾ O número de óbitos por HAS se mostra em franca elevação. De acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), no período de 2010 a 2020 foram registradas 551.262 mortes por doenças hipertensivas, sendo 292.339

em mulheres e 258.871 em homens. Entre os estados com maior taxa de mortalidade em 2020, estão: Piauí (45,7 óbitos / 100 mil habitantes), Rio de Janeiro (44,6 óbitos / 100 mil habitantes) e Alagoas (38,8 óbitos / 100 mil habitantes).⁽³⁾

A hipertensão controlada é definida como uma PA de consultório abaixo de 140 x 90 mmHg, porém a orientação para que haja um rígido controle dos níveis tensionais geralmente não é seguida de maneira satisfatória, aumentando o risco de morbidade e mortalidade. Há várias dificuldades no controle da PA e nesse grupo incluem-se os pacientes portadores de hipertensão arterial resistente (HAR). Apesar da disponibilidade de inúmeras intervenções no estilo de vida e inúmeros fármacos anti-hipertensivos, a taxa de controle desta patologia permanece muito baixa (< 30%), sobretudo quando se considera que 50% dos pacientes não são aderentes ao tratamento após um ano do diagnóstico.⁽⁴⁾ Além da não aderência às medicações, efeitos colaterais dos medicamentos, regimes terapêuticos complexos, inércia do médico e HAR são fatores que se associam às dificuldades de controle da HAS.⁽⁵⁾

No Brasil, um estudo multicêntrico utilizando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (ReHOT study) mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%.⁽⁶⁾

A HAR é definida como aquela em que se impõe o uso de três anti-hipertensivos, em dose máxima tolerada, incluindo um diurético tiazídico, sem que haja o controle efetivo da PA na meta estipulada (PA

≥140/90 mmHg para hipertensos em geral e >130/80 mmHg para pacientes de alto risco, como os diabéticos).⁽⁷⁾ Vários estudos evidenciam que a prevalência de HAR varia entre 3% e 30%, sendo que dentro deste grupo há os chamados hipertensos refratários (aqueles em uso de 5 ou mais classes de anti-hipertensivos).^(1,2)

A HAR não controlada e HAS refratária (HARRef) foram denominadas como HAS não controlada (HANC) pelos posicionamentos das sociedades americanas e europeias.⁽⁸⁾

Metanálise de 48 estudos envolvendo cerca de 350.000 pacientes mostrou que mesmo um modesto declínio na PA de 5 mmHg, em 4 anos de seguimento, reduz o risco de eventos cardiovasculares em torno de 10%, sendo que quanto maior o efeito anti-hipertensivo, maior o benefício nos desfechos cardiovasculares.⁽⁹⁾

A possibilidade de intervenções percutâneas, não farmacológicas, como fazendo parte de uma terapia adjunta ao tratamento da HANC passou a ser uma opção extremamente factível, desde a década de 2010, quando os resultados da denervação simpática renal (DSR) começaram a ser analisados. Esta revisão sumariza os principais estudos existentes no emprego da DSR para o tratamento da HANC.⁽⁷⁾

DIAGNÓSTICO DE HANC E RISCOS CARDIOVASCULARES

A HANC verdadeira pressupõe a exclusão de todas as causas secundárias da

HAS, além de outras condições associadas, que possam interferir no adequado controle pressórico, o que caracteriza a pseudoresistência. Os pacientes com HANC são mais suscetíveis ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, como AVC, insuficiência cardíaca, doenças renais crônicas, doenças vasculares arteriais periféricas e isquêmicas do miocárdio, quando comparados a hipertensos de estágios inferiores e controlados.⁽⁷⁾

PAPEL DO SNS NA HANC

O sistema nervoso simpático (SNS), através de fibras eferentes e aferentes são importantes na regulação da pressão arterial e na patogênese da HANC, condição essa comumente caracterizada por uma hiperatividade do SNS. A inervação renal é composta de fibras eferentes e aferentes. A rede neural é estruturada por vasos sanguíneos, túbulos, pelve renal e os glomérulos que transmitem sinais sensoriais e simpáticos para o cérebro. Fibras eferentes renais regulam o fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular, reabsorção tubular de sódio e água, bem como liberação de renina e prostaglandinas, que contribuem para a regulação cardiovascular e renal. Fibras aferentes renais completam o *feedback* através de núcleos autonômicos centrais, onde os sinais são integrados e modulam o fluxo simpático central. Assim, ambos os tipos de fibras nervosas simpáticas formam partes integrantes da autorregulação do reflexo renal.⁽¹⁰⁾

O aumento das atividades das fibras eferentes do SNS resulta na vasoconstrição arteriolar renal, redução na filtração glomerular e aumento na secreção de renina e subsequente angiotensina e aldosterona. Estas alterações levam à retenção de sódio e retenção hídrica, com consequente aumento da PA.⁽¹¹⁾

A ativação das fibras aferentes pode ser mediada pela isquemia renal, hipóxia ou estresse oxidativo que facilita o aumento da estimulação hipotalâmica e o fluxo simpático ao aparelho justa-glomerular, que aumentarão os já mencionados mediadores da resistência vascular.⁽¹²⁾

A simpatectomia lombar era a cirurgia indicada para o tratamento da hipertensão maligna, até a década de 1950, pela ausência de medicamentos anti-hipertensivos adequados. Posteriormente esta terapia foi abandonada pela alta taxa de complicações e pelo surgimento de medicação mais efetiva para o tratamento da HAS.^(13,14)

As fibras aferentes e eferentes dos nervos simpáticos localizam-se ao nível das adventícias das artérias renais, no espaço adiposo perivascular, permitindo que estímulos de radiofrequência ou ultrassom modifiquem as estruturas dos nervos.

A partir de resultados favoráveis iniciais na redução da PA,^(4,5) novas técnicas de intervenção percutânea, na parede das artérias renais, foram introduzidas. A técnica mais utilizada contempla disparos de

radiofrequência intraluminal por cateter, embora o uso de ultrassom ou injeção de substâncias também sejam usadas em menor escala.^(7,15,16)

O QUE É A DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL (DSR)

A DSR, que utiliza vários pontos de abordagem na luz de ambas as artérias renais, tem-se apresentado como uma estratégia terapêutica para a HANC.⁽¹⁶⁾ O procedimento é realizado por uma equipe de intervencionistas em uma sala de hemodinâmica. Com o paciente sob sedação consciente profunda, o cateter de DSR é avançado até as artérias renais através de punção da artéria femoral comum.^(7,16)

Há dois principais dispositivos desenvolvidos para realizar a DSR.^(7,16) O que apresenta resultados clínicos em maior número de pacientes e com maior tempo de acompanhamento é o cateter Symplisity Spyral (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota)⁽¹⁷⁾ (Figura 1 A).

Os disparos de radiofrequência são aplicados em diversos pontos do endotélio de ambas as artérias renais, em espiral. O cateter é reposicionado, do segmento distal para o proximal do vaso. O procedimento pode ser realizado em artérias renais com diâmetro entre 3mm e 8 mm, antes ou após qualquer bifurcação dos ramos principais, mas evitando vasos de terceira geração, que geralmente são intraparenquimatosos.^(7,16,17)

O segundo importante dispositivo, que utiliza um sistema de ultrassom, é o cateter Paradise (ReCor Medical®), cuja liberação de energia também propicia ablação térmica dos nervos renais.⁽⁷⁾ O cateter é composto por um eletrodo de ultrassom dentro de um balão complacente. O cateter é posicionado no ramo principal da artéria renal, centralizado e insuflado a baixa pressão com solução salina, para atingir uma ablação circunferencial. O tratamento é feito sequencialmente nas porções distal, média e proximal do ramo principal da artéria renal, com duração de 7 segundos para cada segmento (Figura 1 B).

Um terceiro sistema de ablação, este por injeção alcoólica, é o cateter Peregrine (Ablative Solutions®), que utiliza 3 microagulhas retráteis para injetar álcool desidratado no espaço perivascular da artéria principal e grandes ramos acessórios (4mm a 7mm) causando degeneração nervosa. Este dispositivo ainda se encontra em fase inicial de avaliação⁽⁷⁾ (Figura 1 C).

A utilização dos dispositivos de DSR permitiu avaliar a eficiência e a segurança de um procedimento, minimamente invasivo, no tratamento da HANC, associado a pouca incidência de efeitos colaterais e com tempo de recuperação curto.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

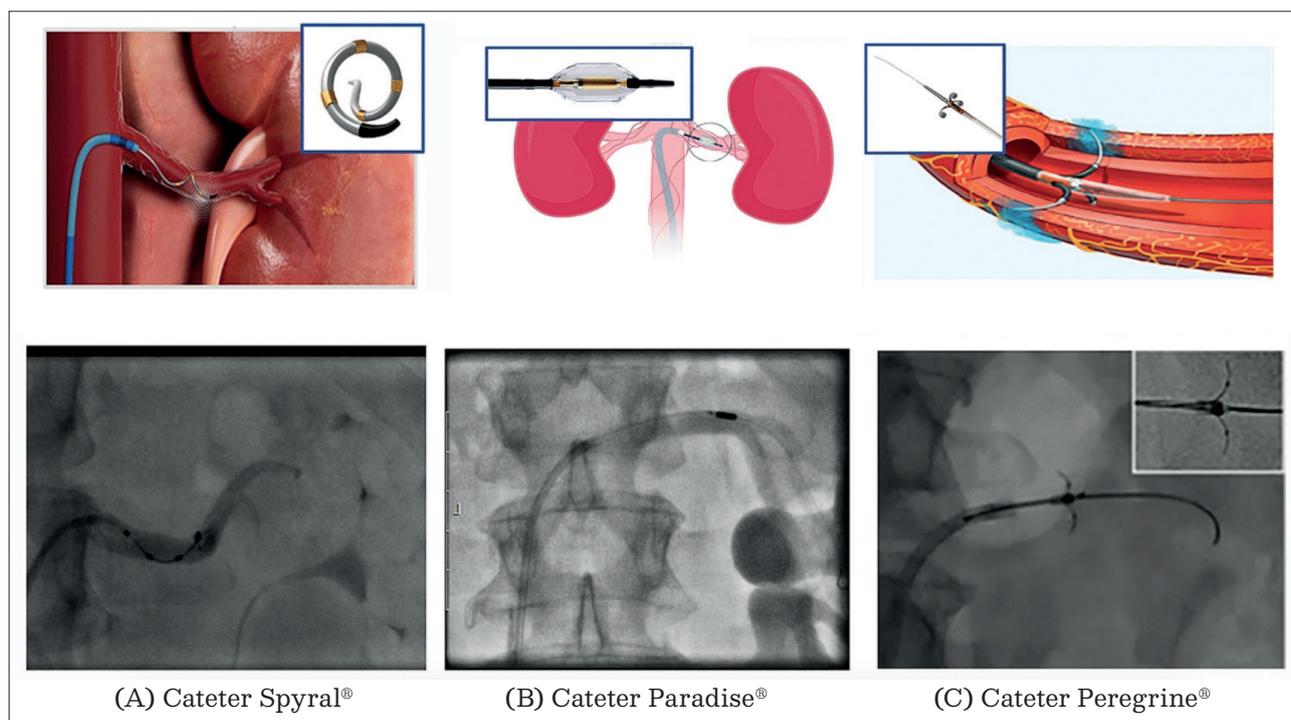


Figura 1

Principais Dispositivos de Denervação Simpática Renal

(A) Symplicity Spyral™ (Medtronic Inc., CA, USA), (B) PARADISE® (ReCor Medical, CA, USA),
(C) Cateter Peregrine® (Ablative solutions MA, USA)

QUEM DEVE SER ELEGÍVEL PARA A DSR?

Os principais candidatos são os pacientes com HANC, cuja principal causa da falta de controle da PA é a não aderência, que ocorre em torno de 40% dos indivíduos.⁽²⁾ A DSR pode ser uma opção quando a hipertensão secundária e a hipertensão do jaleco branco forem descartadas, e cuja medicação anti-hipertensiva já estiver otimizada ao máximo. Considerações para a seleção do paciente para o tratamento pela DSR incluem a hipertensão não controlada (PA de consultório $\geq 150 \times 90$ mmHg mesmo com terapia adequada baseada em diretrizes, incluindo mudanças de hábitos de vida, elevado risco cardiovascular ou lesão de órgão alvo, isto é, lesões no coração, rins ou cérebro e doença vascular periférica).

A opção pela DSR deve ser compartilhada com o paciente, em relação aos benefícios, possíveis riscos, e circunstâncias afetadas pelos determinantes sociais da saúde (baixo salário, dificuldade de lidar com receituário muito complexo); e endosso do candidato por um especialista em hipertensão (ou nefrologia) e um intervencionista. Os critérios de exclusão utilizados nos estudos clínicos randomizados foram displasia fibromuscular, estenose da artéria renal acima de 50%, stent na artéria renal nos últimos 3 meses, taxa de filtração glomerular abaixo de 40–45 mL/min/1,73 m², rim único e transplante renal.

Os estudos de DSR identificaram baixíssimos riscos inerentes ao procedimento

no que tange ao dispositivo, podendo haver complicações ligadas à punção da arterial femoral. Sendo assim, o tratamento deverá ser realizado preferencialmente em um centro de excelência, composto por especialista em hipertensão arterial, intervencionistas experientes nas técnicas de tratamento por cateter (cardiologistas ou radiologistas), que possam selecionar o paciente para a DSR, assegurar o uso apropriado da tecnologia e prover cuidados pertinentes.^(2,5)

AValiação E ACOMPANHAMENTO PÓS-DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL PERCUTÂNEA

Estudos demonstraram a redução da liberação de norepinefrina plasmática em pacientes submetidos à DSR,⁽¹⁸⁾ entretanto não há um marcador clínico, laboratorial ou mesmo procedimento para avaliação da resposta da hipertensão arterial à DSR. Estudos com pequena amostra de pacientes demonstram que a frequência cardíaca > 70 bpm e a taxa de renina plasmática $> 0,65$ seriam preditores de um bom respondedor à DSR.^(19,20)

A resposta individual de cada paciente é difícil de ser predita, em razão da variabilidade na hiperatividade simpática ou da ablação renal, uma vez que entre 10% a 30% dos pacientes não respondem à DSR, ao menos inicialmente, em que pese 20% a 30% dos pacientes têm uma redução da PA acima da média. A presença de hipertensão arterial elevada combinada (PAS/PAD),

pré-procedimento e idade vascular jovem são os maiores fatores determinantes na redução significativa da PA pós-DSR.⁽²¹⁾

Não há consenso quanto aos cuidados dos pacientes submetidos à DSR. O uso de antiagregação plaquetária dupla, com aspirina e clopidogrel, por um período curto de aproximadamente 30 dias, pode ser benéfico na redução de eventos trombóticos.⁽¹⁷⁾ No que se refere ao acompanhamento, o paciente deve receber reavaliações mensais da PA e ajuste das medicações anti-hipertensivas. Avaliação rotineira com exames de imagem das artérias renais não é realizada de forma prática.⁽⁷⁾

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS COM A DSR

Cateter de Radiofrequência: Estudos Simplicity e Spyril

Os primeiros estudos clínicos sobre a DSR foram o Symplicity HTN-1^(15,22) e o Symplicity HTN-2.⁽²³⁾ O primeiro foi um estudo não comparativo, com 45 pacientes portadores de HAR (média 4,7 fármacos anti-hipertensivos e PA basal: 177/101 mmHg), sem disfunção renal. Houve redução nas PAS/PAD que se manteve após 12 meses do procedimento, sendo que 38% dos pacientes estavam com a PA controlada (PAS <140 mmHg).^(15,23)

O estudo Symplicity HTN-2⁽²³⁾ foi multicêntrico, prospectivo e randomizado. Cento e seis pacientes com HAR foram randomizados para DSR (n=52, PA média

inicial 178/96 mmHg) ou manutenção da terapêutica medicamentosa prévia (n=54, PA média inicial 178/97 mmHg). Ao final de 6 meses de acompanhamento, a PA casual no grupo DSR foi reduzida em -32/-12 mmHg em relação ao basal, enquanto no grupo controle não houve redução da PA (+1/0 mmHg). Ao final de 6 meses, 84% que foram submetidos à DSR foram considerados respondedores (redução de PAS \geq 10 mmHg), em comparação com apenas 35% no grupo controle. O procedimento não foi acompanhado de complicações ou efeitos colaterais.⁽²³⁾

A despeito dos resultados significativos mostrarem factibilidade e segurança do procedimento de DSR, houve limitações relacionadas ao baixo número de pacientes, não avaliação de HA secundária, mudanças na medicação e impossibilidade de serem estudos cegos. Sendo assim, os estudos foram questionados pelo viés de avaliação.⁽⁷⁻²⁴⁾

Na sequência, foi elaborado o Symplicity HTN-3,⁽²⁵⁾ com formatação de estudo clínico randomizado, simples cego, utilizando procedimento simulado (*sham*). Os pacientes do braço simulado (*sham*) receberam um procedimento intervencionista placebo, onde foram feitos os acessos de cateterismo e angiografia renal, mas sem fazer a efetiva intervenção por radiofrequência.

O estudo randomizou 535 pacientes com HAR, em uma proporção 2:1 para se submeter a DSR ou um procedimento *sham*. O desfecho primário de eficácia foi a mudança na PAS no consultório aos 6 meses;

um desfecho secundário de eficácia foi a alteração na PAS ambulatorial de 24 horas. O desfecho primário de segurança foi um composto de morte, doença renal em estágio terminal, eventos embólicos que resultassem em lesão de órgãos-alvo, complicações renovasculares ou crise hipertensiva em 1 mês ou estenose de artéria renal nova em mais de 70% aos 6 meses.⁽²⁵⁾

Em 6 meses a redução da PA foi similar nos dois grupos de estudos, sem vantagens para a DSR ($p=0,26$ para superioridade do procedimento). Na avaliação pré-especificada da pressão arterial sistólica de 24 horas no MAPA, houve uma diferença de apenas 2 mmHg a favor do grupo DSR ($p=0,98$ para superioridade do procedimento). Não houve diferença significativa na segurança entre os dois grupos. Desta forma, os resultados sobre desfechos primários e secundários do estudo não foram positivos.⁽²⁵⁾

Entre as principais justificativas para os resultados negativos do Symplicity HTN-3⁽²⁵⁾ destacam-se erros nos critérios de seleção de pacientes, técnica de DSR inadequada, incompleta e não padronizada e ainda a violação do protocolo sobre adesão à medicação pelos médicos e pacientes participantes.

O Global Symplicity Registry (GSR), envolvendo 3.077 pacientes, recebendo DSR por radiofrequência, com cateter unipolar, demonstrou uma grande resposta à DSR, com reduções significativas na PA de consultório e na média de 24 horas do MAPA, com um perfil de segurança favorável.

Sendo os maiores efeitos de redução da PA observados em pacientes com PAS basais mais elevadas. Houve redução de eventos cardíacos (15%), morte cardiovascular (11%), infarto do miocárdio (15%) e acidente vascular cerebral (23%) de 6 a 36 meses pós-DSR.^(26,27)

Um estudo desenvolvido na Suécia,⁽²⁸⁾ com 260 pacientes, demonstrou redução significativa da PA ambulatorial aos 6 meses, e que persistiu até 36 meses. A função renal, medida pela taxa de filtração glomerular estimada, permaneceu inalterada ao longo do tempo. Estes dados estão em consonância com os resultados positivos dos principais registros, por exemplo, do Reino Unido,⁽²⁹⁾ da Áustria⁽³⁰⁾ e da Grécia.⁽³¹⁾

Uma gama de outros estudos randomizados obteve respostas comparadas às do registro Symplicity.⁽³²⁻³⁴⁾ Entretanto, os resultados de vários estudos não mostraram os efeitos favoráveis da DSR na redução da PA em pacientes com HAR.⁽³⁵⁻³⁸⁾

Uma série de estudos de segunda geração demonstraram que a DSR diminuiu a PA em torno de 5-10 mmHg comparando com a PA inicial, fornecendo o efeito equivalente a uma ou duas drogas, tanto na presença quanto na ausência de medicação anti-hipertensiva.^(39,40)

Em uma tentativa de corrigir as limitações originárias dos estudos Symplicity, o cateter original (que continha um único eletrodo distal) evoluiu para o novo cateter multieletrodo – Symplicity Spyrall

(Figura 1A).⁽⁷⁾ Este novo sistema permite múltiplos disparos consecutivos em vários pontos das artérias renais e foi testado em dois estudos piloto: Spyrals-HTN Off Med (R45),⁽⁴¹⁾ envolvendo pacientes na ausência de medicamentos, e o Spyrals-HTN On Med,⁽⁴²⁾ com pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos. Ambos os estudos envolveram grupo controle recebendo tratamento simulado (*sham*) com angiografia renal.

No estudo Spyrals HTN OFF-MED Pivotal, 331 pacientes hipertensos moderados (PAS 140-170 mmHg), sem uso de medicação anti-hipertensiva, foram randomizados para tratamento por radiofrequência ou tratamento simulado. A redução na PA no MAPA de 24 horas em 3 meses foi maior no grupo DSR do que no grupo simulado (-4,7 mmHg *vs.* -0,6 mmHg, $p = 0,0005$).⁽⁴¹⁾

No estudo randomizado Spyrals HTN ON-MED Full Cohort, 337 pacientes em uso de 1 a 3 anti-hipertensivos foram randomizados para DSR por radiofrequência ou grupo simulado.⁽⁴²⁾ Em 6 meses a PA sistólica de consultório foi reduzida pela DSR (-9,9 mmHg *vs.* -4,9 mmHg, $p = 0,001$). Entretanto, o desfecho primário da PAS no MAPA de 24 horas não foi significativamente diferente entre os dois grupos, possivelmente devido ao aumento no uso de anti-hipertensivos no grupo controle simulado durante o seguimento ocorrido majoritariamente durante a pandemia de Covid-19. Não houve eventos adversos maiores observados em 6 meses.⁽⁴²⁾

Cateter de Ultrassom

O cateter de ultrassom PARADISE foi testado no estudo REALISE,⁽⁴³⁾ com 146 pacientes randomizados para DSR ($n = 74$) ou um procedimento simulado ($n = 72$). Em 2 meses houve redução na PAS ambulatorial, que foi maior com DSR (-8,5 mmHg) do que com o procedimento simulado (-2,0 mmHg, $p = 0,0001$). Nenhum dos grupos apresentou complicações.

A tecnologia de DSR baseada em ultrassom foi avaliada em estudos piloto na ausência (RADIANCE-HTN SOLO) e presença (RADIANCE-HTN TRIO) de medicação anti-hipertensiva.^(44,45)

O RADIANCE-HTN Solo⁽⁴⁴⁾ foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, cotejado por simulação. Houve redução significativa da PA no grupo DSR, após 6 meses do tratamento ($p = 0,0001$). O Radiance-HTN Trio foi um estudo pequeno, com 129 pacientes, com resultados semelhantes para o grupo DSR e o simulado, entretanto o grupo de tratamento apresentou menor necessidade de nova associação de fármacos anti-hipertensivos.⁽⁴⁵⁾

O estudo RADIANCE II randomizou 224 pacientes (2:1) para DSR por ultrassom ou grupo simulado na ausência de medicação anti-hipertensiva.⁽⁴⁶⁾ A redução na PA durante o dia pelo MAPA de 24 horas foi maior nos pacientes tratados pela DSR por ultrassom (-7,9 [desvio padrão 11.6] mmHg) do que no grupo simulado (-1,8 [desvio padrão 9.5] mmHg), com ajuste

na linha de base entre os grupos de $-6,3$ mmHg (95% intervalo de confiança $-9,3$ a $-3,2$ mmHg, $p < 0,001$). Não houve eventos adversos maiores observados em 6 meses.⁽⁴⁾

Cateter de Infusão Alcoólica

A DSR baseada na infusão de álcool não comporá este documento de revisão pois não está disponível no nosso meio e ainda se encontra em fase muito inicial de investigação, para pacientes com e sem medicação anti-hipertensiva.

A DSR É CUSTO-EFETIVA?

Atualmente os custos exatos não são conhecidos, pelo fato de não haver estudos abrangentes sobre custo-eficácia do procedimento. A maior parte dos procedimentos requer em torno de 2 horas de sala de hemodinâmica, uso dos cateteres dedicados para a DSR, cateter guia, fio guia e material padrão para intervenção percutânea renal. Deve-se contar com o apoio de um anestesiologista e 24 horas de internação em ambiente de terapia intensiva. Em geral, a medicação anti-hipertensiva é mantida para posterior avaliação do médico assistente, mas frequentemente o paciente recebe alta hospitalar com uma dosagem menor em sua medicação.

As análises econômicas desenvolvidas sugerem a custo-efetividade do tratamento. A realização da DSR resulta em um maior custo no primeiro ano, pelo gasto inicial do cateter dedicado, entretanto a utilização

dessa tecnologia promove aumento dos anos de vida saudável, quando comparada à ausência da intervenção, além de estar diretamente relacionado à redução das complicações cardiovasculares.^(7,8,47)

A DSR também mostrou melhora importante em escores que avaliam a qualidade de vida 3 meses após o procedimento. No estudo, a avaliação subjetiva da qualidade de vida pelos hipertensos resistentes antes do procedimento era muito ruim. Vale ressaltar que a melhora na avaliação da qualidade de vida não se associou diretamente à magnitude da redução da PA.⁽⁴⁷⁾

DIRETRIZES E CONSENSO

Em que pese tenha havido resultados promissores em diversos estudos da DSR, os resultados negativos do estudo Symplicity HTN3⁽²⁵⁾ deixaram a comunidade acadêmica em alerta para aceitar como segura e eficaz a difusão do método. Estudos atuais, sem os erros metodológicos do passado, impuseram melhorias na concepção dos ensaios, principalmente com uma entrega mais efetiva de energia ablativa na parede da artéria renal. Outro aspecto muito relevante nos estudos foi a inclusão de um braço simulado, para cotejamento com o grupo da DSR efetivada, de forma completa. O acompanhamento de parâmetros de pressão arterial pelo MAPA, de 24 horas, são extremamente úteis na evolução a médio e longo prazo.⁽⁷⁾

A DSR é regulada em mais de 60 países do mundo. Recentemente a European

Society of Cardiology (ESC) classificou a DSR com a Classe II e nível de evidência B, considerando a DSR como um tratamento adjuvante ao medicamentoso, e com Classe I e nível de evidência C, como um tratamento a ser realizado em centros de excelência e por operadores experientes.⁽⁴⁰⁾

O Food and Drug Administration (FDA) americano aprovou a DSR tanto com ultrassom quanto com o cateter de radiofrequência para utilização clínica nos EUA.⁽⁴⁸⁾

Nossa diretriz de Hipertensão Arterial de 2020 ainda não foi atualizada em relação às novas evidências, mas espera-se que haja uma reformulação em breve.⁽²⁾ A técnica deve refinar-se com o acesso radial, diminuindo as possíveis complicações vasculares. Uma outra tendência atual é o maior número de disparos de radiofrequência, em que a facilidade no uso do cateter com quatro eletrodos permite a realização de mais de 40 disparos em cada artéria renal e seus ramos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A DSR tem sido estudada em populações com alto grau de estímulo simpático,⁽⁵⁾ incluindo pacientes portadores de doença

renal crônica, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, arritmias ventriculares, apneia obstrutiva do sono, metabolismo da glicose e resistência insulínica.^(7,49,50) Os bons resultados nesses contextos e o aumento das evidências da sua aplicabilidade na HANC permitem a indicação da DSR como sendo uma opção para a otimização dos cuidados. Cabe ressaltar que a DSR atua sobre apenas um elemento, dentro da reconhecida complexidade da fisiopatologia da HA.⁽⁷⁾ Sendo assim, a despeito dos bons resultados, o seu uso deve estar pautado na HANC após a otimização da medicação, mudança do estilo de vida do paciente, exclusão das causas secundárias e de pseudorresistência.⁽⁷⁾

Maior incentivo aos estudos sobre DSR e evidências científicas mais robustas levam à possibilidade futura de que o alto número de mortes cardiovasculares relacionadas à HA seja reduzido, assim como os custos financeiros da terapia anti-hipertensiva e seus efeitos adversos. Ainda estamos longe de uma aplicação em larga escala, mas o uso da DSR certamente vai figurar de forma permanente ao arsenal terapêutico da HANC, além das outras possíveis indicações descritas.

REFERÊNCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365: 217-223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-)
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Oigman W, Nadruz W. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):516-658. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201238. PMID: 33909761; PMCID: PMC9949730.

3. Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) [acesso em 2024 jan 15]. Disponível em: < <https://www.gov.br> > Assuntos > Notícias > 2022 > Maio >
4. Zhou B, Danaei G, Stevens GA. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394:639–651. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6)
5. Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, et al. Renal denervation in hypertension patients: proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:416-26.
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
7. Ferreira E; Albuquerque DC. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista para o Clínico. Rio de Janeiro: Rúbio, 2021. p 535-553.
8. Mancia G, Kretz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37345492.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
10. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2018 Mar 29;5:82.
11. Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, Balamuthusamy S. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World J Cardiol*. 2014;6:814-823. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.814>
12. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308:R79-R95. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00351.2014>.
13. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152: 1501–1504. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.03690160001001>
14. Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948;75: 48–68. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(48\)90284-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(48)90284-0)
15. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009 Apr 11; 373(9671):1275-81.
16. Brandão AA, Campana EM, Magalhães ME, Ferreira E. Desnervação simpática renal no tratamento da hipertensão arterial resistente: perspectivas atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):364-71.
17. Ferreira E, Fuks V, Staico R, Esporcarte R, Brandão AA. Renal Sympathetic Denervation Using a Novel Device: A Clinical Case Discussion and Literature Update. *Int J Cardiovasc Sci* 2021;34(5 Supl 1):139-45.
18. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932-934. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0904179>
19. Böhm M, Tsioufis K, Kandzari DE, Kario K, Weber MA, Schmieder RE, Townsend RR, Kulenthiran S, Ukena C, Pocock S, Ewen S, Weil J, Fahy M, Mahfoud F. Effect of Heart Rate on the Outcome of Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 7;78(10):1028-1038. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.044. PMID: 34474735.
20. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Kario K, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, David S, Patel K, Rao A, Walton A, Bloom JE, Weber T, Suppan M, Lauder L, Cohen SA, McKenna P, Fahy M, Böhm M, Weber MA. Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 15;77(23):2909-2919. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.044. Epub 2021 May 3. PMID: 33957242.

21. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, von Roeder M, Besler C, Hartung P, Desch S, Thiele H, Lurz P. Predictors for profound blood pressure response in patients undergoing renal sympathetic denervation. *J Hypertens.* 2018 Jul;36(7):1578-1584. doi: 10.1097/HJH.0000000000001739. PMID: 29652730.
22. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911.
23. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.
24. Petidis K, Anyfanti P, Doumas M. Response to Renal Sympathetic Denervation: Renal Function Concerns. *Hypertension.* 2011 Oct;58(4):e19; author reply e20. Epub 2011 Aug 22.
25. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
26. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M et al. GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015; 65:766-774.
27. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 93-100.
28. Völz S, Spaak J, Elf J, Jägrén C, Lundin C, Stenborg A, et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens.* 2018; 36:151-158. [PubMed: 29210862]
29. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the global SYMPPLICITY registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015; 65:766-774. [PubMed: 25691618]
30. Sharp AS, Davies JE, Lobo MD, Bent CL, Mark PB, Burchell AE, et al. Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105:544-552. [PubMed: 26802018]
31. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, Weber T, Suppan M, Brussee H, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS One.* 2016; 11:e0161250. [PubMed: 27529426]
32. deJager RL, de Beus E, Beeftink MM, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension* 2017; 69:678.
33. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65:1202.
34. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34:1639.
35. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised anti hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1957.
36. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361:932.
37. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;34:1639-1647.
38. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension.* 2017 Mar;69(3):494-500. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448. Epub 2017 Jan 23

39. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. *Circ Res* 2021;128:1080-99.
40. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023;44:1313-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehad054.
41. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1444-1451. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234534.
42. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Pocock S, Tsioufis K, Konstantinidis D, Choi J, East C, Lauder L, Cohen DL, Kobayashi T, Schmid A, Lee DP, Ma A, Weil J, Agdirlioglu T, Schlaich MP, Shetty S, Devireddy CM, Lea J, Aoki J, Sharp ASP, Anderson R, Fahy M, DeBruin V, Brar S, Böhm M; SPYRAL HTN-ON MED Investigators. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov 7;82(19):1809-1823. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.045. PMID: 37914510.
43. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 9; 391(10137): 2335-2345.
44. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD, Sharp ASP, Bloch MJ, Basile J, Wang Y, Saxena M, Lurz P, Rader F, Sayer J, Fisher NDL, Fouassier D, Barman NC, Reeve-Stoffer H, McClure C, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN Investigators. Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control After Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2542-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30880441.
45. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, Sharp ASP, Schmieder RE, Lurz P, Lobo MD, Fisher NDL, Daemen J, Bloch MJ, Basile J, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Jenkins JS, Levy T, Persu A, Kably B, Claude L, Reeve-Stoffer H, McClure C, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN Investigators. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1244-1252. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3904. PMID: 36350593; PMCID: PMC9647563.
46. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:651-61.
47. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, Shaw J, Krum H, Dixon JB, Barton DA, Schlaich MP. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1479-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200865. Epub 2012 Oct 15
48. Medtronic receives FDA approval for renal denervation device. [acesso em 2024 jan 16]. Disponível em: <<https://www.medtechdive.com/news/medtronic-fda-approval-symplicity-renal-denervation/700316/>>
49. Prado GM, Armaganjian LV, Staico R, Lopes RD. Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares: revisão sistemática e metanálise. *Arq. Bras. Cardiol.*; 115(5 supl.1): 19-19, nov. 2020.
50. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses post apneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012;60:172-8.

A importância do diagnóstico diferencial entre dengue e febre maculosa: relato de caso

The importance of differential diagnosis between dengue and spotted fever: case report

Raphaela Gomes de Carvalho¹
Ellen de Brito Oliveira dos Santos¹
Aline Pereira Pessanha¹
Luiz José de Souza^{2,3,4}

¹ Acadêmica da Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

² Médico responsável pelo serviço de Clínica Médica do Hospital dos Plantadores de Cana. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

³ Professor auxiliar de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

⁴ Diretor geral do Centro de Referência de Doenças Imuno-Infecciosas, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Correspondência

Luiz José de Souza
Hospital dos Plantadores de Cana
Av. José Alves de Azevedo, 337 - Parque Rosário
Campos dos Goytacazes - RJ CEP: 28025-496
E-mail: luizjosedes@gmail.com

RESUMO

Febre maculosa é uma doença febril aguda, transmitida por carrapatos da espécie *Amblyomma cajennense*, mais conhecidos como carrapato estrela, e causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*. Se não tratada em tempo hábil e de maneira adequada, é uma doença que apresenta elevadas taxas de mortalidade. Em geral, os pacientes iniciam o quadro infeccioso após cerca de 10 dias da picada do carrapato, a qual muitas vezes não é percebida em razão da presença de substâncias antipruriginosas liberadas pela saliva desse vetor. Os sintomas classicamente incluem febre, cefaleia e exantema maculopapular, podendo estar associada a linfadenopatia, alterações do sistema nervoso central, náusea, vômitos e hepatite. Nesses pacientes a história epidemiológica de viagem para locais endêmicos é fundamental para a suspeição da rickettsiose e adequada condução do caso.¹ Este relato é sobre um caso atendido no Centro de Referência de Doenças Imuno-Infecciosas (CRDI) em Campos dos Goytacazes-RJ, manejado pelo Dr. Luiz José de Souza juntamente com seus acadêmicos.

Palavras-chave: febre maculosa; infecção; *Rickettsia rickettsii*

ABSTRACT

Rocky Mountain spotted fever is an acute febrile illness, transmitted by ticks of the *Amblyomma cajennense* species, better known as the star tick, and caused by the bacteria *Rickettsia rickettsii*. If not treated in a timely and appropriate manner, it is a disease that has high mortality rates. In general, patients become infectious approximately 10 days after the tick bite which is often not noticed due to the presence of antipruritic substances released by the saliva of this vector. Symptoms classically include fever, headache and maculopapular rash, and may be associated with lymphadenopathy, changes in the central nervous system, nausea, vomiting and hepatitis. In these patients the epidemiological history of travel to endemic locations is essential for the suspicion of rickettsiosis and adequate management of the case. This report is about a case treated at the Reference Center for Immuno-Infectious Diseases in Campos dos Goytacazes-RJ managed by Dr. Luiz José de Souza together with his academics.

Keywords: spotted fever; infection; *Rickettsia rickettsii*

INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa é uma doença grave causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, sendo a espécie mais patogênica a *Rickettsia rickettsii*, um bacilo Gram-negativo intracelular obrigatório. O ciclo enzoótico de *R. rickettsii* é mantido por transmissão cíclica de carrapatos da família *Ixodidae* aos vertebrados amplificadores e em qualquer fase da vida (larva, ninfa e adulto). Por serem responsáveis pela manutenção de *R. rickettsii*, esses artrópodes

são tanto reservatórios quanto vetores na natureza, devido à transmissão que ocorre transovariana e transestadial. No Brasil, a infecção pelo *R. rickettsii* é transmitida por picadas de carrapatos infectados de várias espécies, salientando-se o da espécie *Amblyomma cajennense*, ou "carrapato do cavalo".² Após a inoculação no corpo humano, os pacientes desenvolvem sintomas sistêmicos em cerca de 10 dias, inicialmente inespecíficos e indiferenciáveis de outras doenças febris tropicais e endêmicas. Fatores como deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, alcoolismo, idade avançada e uso recente de sulfonamidas foram associados a uma maior gravidade da doença. A manifestação clínica varia de acordo com a patogenicidade da espécie de *Rickettsia rickettsii*, sendo esta a mais comum no Brasil. Portanto, a sobrevivência dos pacientes depende de uma avaliação precisa e rápida instituição de tratamento específico. Os sintomas incluem febre, cefaleia, mialgia, náusea, vômitos, dor abdominal e exantema maculopapular. Em casos graves, pode ocorrer comprometimento pulmonar, renal e neurológico, exigindo tratamento imediato com antibióticos, como doxiciclina, sem esperar por confirmação laboratorial. Os métodos diagnósticos incluem hemocultura, biópsia de pele, sorologia e reação em cadeia da polimerase (PCR). As tetraciclinas, especialmente a doxiciclina, são o tratamento padrão, podendo ser administradas por via oral com alimentos ou parenteralmente,

se necessário. O cloranfenicol também é eficaz, embora menos utilizado atualmente.

O vírus da dengue também compõe a classe das doenças febris agudas. Do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae* e é mundialmente conhecido. Ocorreu em mais de 125 países ao longo dos anos e atingiu 2,5 bilhões de pessoas em áreas tropicais e subtropicais. Várias epidemias de dengue foram registradas no Brasil nos últimos 30 anos, com um somatório que ultrapassa 8 milhões de casos. O DENV tem um período de incubação de 3 a 15 dias, após o qual o paciente pode exibir manifestações como febre alta, cefaleia, mialgia intensa, artralgia, náusea e vômitos, além de prurido e prostração, que podem, posteriormente, evoluir para formas mais críticas, como dor abdominal intensa, hemorragias e choque.²

DESCRIÇÃO DO CASO

Sexo masculino, 53 anos, natural e procedente de Campos dos Goytacazes, atualmente morador do Parque Esplanada, pedreiro. Previamente hipertenso e diabético, em uso contínuo de glibenclamida e losartana em doses mínimas.

No dia 30 de dezembro de 2023 iniciou quadro de febre não aferida, artralgia, mialgia, dor retro-orbitária, prostração e astenia. Durante o exame físico, apresentava-se subfebril, normotenso e eucárdico. Procura atendimento no quarto dia de sintomas e relata ter encontrado um carrapato

em seu corpo há cerca de 10 dias, em região proximal de membro inferior direito, e que esta não foi a primeira ocasião de contato com carrapato, porém primeira vez que desenvolve sintomas. Refere, ainda, que próximo ao seu local de pesca há presença frequente de cavalos e capivaras. A conduta imediata envolve prescrição de doxiciclina 100mg duas vezes ao dia por 7 dias, coleta de exames laboratoriais para diagnósticos diferenciais, prescrição de sintomáticos e orientações quanto aos sinais de alarme.

No dia seguinte, quinto dia de sintomas, paciente retorna para nova avaliação, apresentando inapetência, piora da mialgia e diarreia. Durante a avaliação, estava hipotenso. Os exames laboratoriais realizados no dia anterior evidenciavam leucócitos de 5.500 com predomínio de 84% de segmentados e 8% de bastonetes, hemoglobina de 12,6g/dL, hematócrito 37,8%, plaquetas de 84.000, aspartato aminotransferase (AST) de 81 U/L, alanina aminotransferase (ALT) de 60 U/L e dengue antígeno NS-1 não reagente. Optou-se então por realizar hidratação venosa e sintomáticos, e por não haver melhora após expansão foi realizada a internação hospitalar do paciente.

Em novo exame laboratorial colhido durante a internação hospitalar, foi evidenciado, além das alterações anteriores, azotemia associada a acidose metabólica com ânion gap elevado. Clinicamente, o paciente iniciava sinais de insuficiência respiratória, sendo então prontamente solicitada vaga em Unidade de Terapia

Intensiva (UTI) e o paciente transferido, onde permaneceu por 12 dias.

Durante o nono dia de sintomas foram colhidas sorologias para dengue, com resultado não reagente. No décimo dia de sintomas foram colhidas sorologias para leptospirose e febre maculosa, cujos resultados foram: leptospirose IgM não reagente, leptospirose IgG não reagente, anticorpos anti-*Rickettsia rickettsii* IgM reagente com título 1/64, anticorpos anti-*Rickettsia rickettsii* IgG reagente com título 1/128.

Também foram solicitadas sorologias para chikungunya, todas com resultado negativo. O paciente evoluiu satisfatoriamente e, após 14 dias de internação hospitalar, obteve condições de alta, retornando ao CRDI para nova coleta de sorologia para parear.

DISCUSSÃO

A febre maculosa é uma doença causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, sendo a mais patogênica a espécie *Rickettsia rickettsii*, um bacilo Gram-negativo intracelular obrigatório. Após sua inoculação no corpo humano, em cerca de 10 dias os pacientes irão se apresentar com sintomas sistêmicos que a princípio são inespecíficos e indiferenciáveis de outras doenças febris tropicais e endêmicas. Vale destacar que fatores como deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, alcoolismo, idade avançada e uso recente de sulfonamidas foram correlacionados com uma maior gravidade da febre maculosa.

As manifestações clínicas dependem da patogenicidade da espécie de *Rickettsia*. No Brasil, a mais encontrada é a *R. Rickettsii*, portanto a sobrevivência dos pacientes depende de uma avaliação apurada, com alto nível de suspeição e rápida instituição de tratamento específico.

Os sinais e sintomas inicialmente se apresentam de maneira inespecífica, mimetizando uma série de síndromes infecciosas agudas. Os sintomas clássicos a princípio são febre, cefaleia e mialgia. Em seguida, rapidamente evolui com náusea, vômitos e dor abdominal importante. A presença do exantema é variável, porém quando presente tem formato maculopapular, iniciando-se geralmente pelas extremidades e depois atingindo a região central. Não é incomum a presença de linfadenopatia, sobretudo nos linfonodos proximais ao local da inoculação.

Em casos mais severos, ocorre acometimento pulmonar levando a um quadro súbito de dispneia, tosse e insuficiência respiratória aguda que rapidamente evolui, requerendo ventilação mecânica invasiva. Além disso, frequentemente esses pacientes apresentam lesão renal por necrose tubular aguda resultante de um padrão de acometimento pré-renal, que muitas vezes necessita de suporte dialítico. Do ponto de vista neurológico, esse paciente pode apresentar desde delirium até convulsões tônico-clônicas generalizadas.

Nesses pacientes, novamente destaca-se a importância da história epidemiológica para sustentar a hipótese diagnóstica.

Relatos de viagem recente para local endêmico e exposição a locais de risco, como zonas rurais, são de grande importância para o médico avaliador.

Portanto, diante de um quadro de forte suspeição deve ser instituído o tratamento antibiótico de maneira imediata, não sendo necessário, sob nenhuma hipótese, o resultado laboratorial confirmatório para o início da medicação.

A partir de exames diagnósticos, temos a possibilidade de coletar hemocultura, realizar biópsia de pele com análise imuno-histoquímica da lesão maculopapular, sorologia pelo método de imunofluorescência indireta e amplificação do DNA pelo método de PCR através de amostras de sangue periférico, plasma e tecidos. Ressalte-se que as sorologias e a PCR são os métodos mais utilizados.

Com relação à antibioticoterapia, as tetraciclinas são as medicações preconizadas, em especial a doxiciclina. Recomenda-se sua administração junto com a alimentação, uma vez que não altera sua biodisponibilidade e melhora a tolerância gastrointestinal do paciente. Se ainda com essa estratégia o paciente não tolerar a medicação, ela deve ser feita via parenteral. O cloranfenicol também é um antimicrobiano eficaz no tratamento da febre maculosa, porém atualmente pouco disponível nos hospitais.³

Em relação aos diagnósticos diferenciais, tem-se como principal a dengue. Dos casos de febre maculosa atendidos no

CRDI seguimos conforme o protocolo do Ministério da Saúde. Em pacientes que possuem a picada do carrapato ou história epidemiológica com habitat propício e estejam sintomáticos, iniciamos a doxiciclina e fazemos o acompanhamento. Sobretudo em locais com circulação de capivaras, visto que o município possui alta quantidade deste animal. É fundamental que seja feita também a sorologia IgM para dengue para que seja descartada essa possibilidade, visto que os sintomas são semelhantes. Com manuseio adequado desses casos, conseguimos reduzir o índice de óbito de pacientes com febre maculosa atendidos no CRDI, chegando-se a uma alta taxa de cura.

Foram avaliados 78 casos suspeitos de febre maculosa atendidos no CRDI, sendo 19 positivos. Dentre os casos suspeitos, 46 (59%) são do sexo masculino e 32 do sexo feminino (41%). Tão logo o paciente relata a picada pelo carrapato e apresenta sintomas, é iniciado o protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, introduzindo a

doxiciclina a fim de tratar os pacientes e evitar que evoluam de forma desagradável, observando assim uma baixa taxa de óbito (Figura 1).

Os sinais e sintomas são semelhantes aos de dengue, chikungunya e leptospirose, sendo os principais diagnósticos diferenciais (Figura 2). O que difere é saber se o paciente teve picada pelo carrapato, se lida com equinos, se possui contato com capivaras ou locais de floresta. Enfatiza-se a importância da anamnese e epidemiologia do paciente para que o diagnóstico seja feito de forma correta.

ASPECTOS ÉTICOS

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi fornecido ao paciente, juntamente com o esclarecimento de dúvidas, e posteriormente o paciente forneceu autorização para uso de informações pessoais com finalidade científica. Este relato de caso foi submetido ao Comitê de Ética e está em análise.

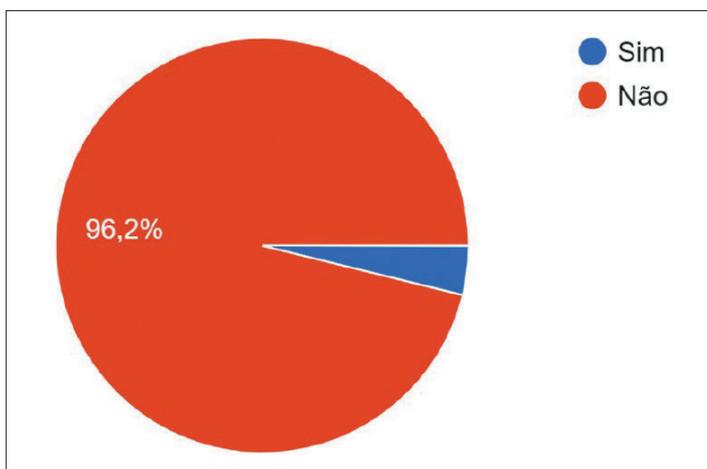


Figura 1

Gráfico representando a taxa de óbito dos pacientes com suspeita de febre maculosa atendidos no CRDI.

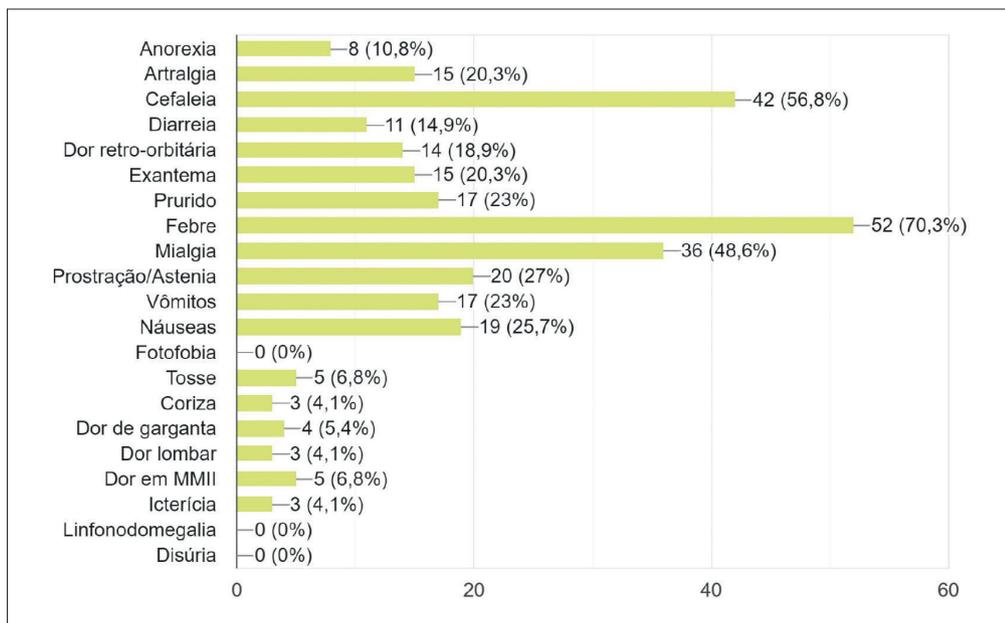


Figura 2

Gráfico representando os sinais e sintomas dos pacientes com suspeita de febre maculosa atendidos no CRDI.

CONCLUSÃO

Portanto, nesse relato de caso pode ser observada uma infecção grave por *Rickettsia rickettsii*. Pôde-se observar que a apresentação seguiu a ordem clássica de apresentação dos sintomas, porém a intervenção ainda no primeiro atendimento foi crucial para um melhor desfecho do caso.

Esse relato discute as manifestações clínicas e laboratoriais de um paciente

idoso, com fator de risco de exposição para a doença com história epidemiológica altamente sugestiva.

Diante do exposto, torna-se imperativo um melhor treinamento dos profissionais de saúde que atuam em pronto-socorro para a correta e rápida identificação do caso suspeito, o que possibilitará a redução da taxa de morbidade e mortalidade e elevará a qualidade da saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Snowden J, Simonsen KA. Rocky Mountain Spotted Fever (*Rickettsia rickettsii*). 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613631.
2. Lemos ERS, Rozental T, Monteiro KJL. Diagnóstico diferencial entre a febre maculosa brasileira e o dengue no contexto das doenças febris agudas. *Patologia Tropical*. 2014 Julho-Set. doi: 10.5216/rpt.v43i3.32220
3. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Mar;33(1):213-229. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.010. PMID: 30712763; PMCID: PMC6364315.

Bastão de Asclépio ou Caduceu de Hermes – Qual é o verdadeiro símbolo da Medicina?

Rod of Asclepius or Caduceus of Hermes – What is the true symbol of Medicine?

Antônio Braga¹

¹ Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ e UFF. Mestre, Doutor e Pós-Doutor pela UNESP. Pós-Doutor pela Harvard Medical School e pelo Imperial College of London. Livre-Docente em Obstetrícia pela UNIFESP e UNESP. Presidente emérito da Sociedade Brasileira de História da Medicina.

Jorge Rezende-Filho²

² Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Mestre e Doutor em Obstetrícia pela UFRJ. Livre-Docente em Obstetrícia pela USP. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Correspondência

Prof. Dr. Antônio Braga
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua das Laranjeiras, 180 - Laranjeiras
Rio de Janeiro - RJ CEP: 22240-003
E-mail: bragamed@yahoo.com.br

Conquanto Ciência, é a Medicina também Arte! Com uma história milenar, cujas origens se perdem nas brumas da história e remontam ao alvorecer da humanidade, a Medicina consolidou-se através dos séculos plena de simbologias, muitas das quais se mantêm até os dias atuais. Não seria desarrazoado atribuir o uso do branco entre os médicos às vestimentas hipocráticas de Cós ou mesmo à pureza das sacerdotisas romanas do templo das deusas Vestais. Da mesma forma, o uso de esmeralda nos anéis de formatura de Medicina relembra o apreço de Asclépio à fitoterapia como também seu uso pelo Imperador Júlio César para evitar crises epiléticas. Nesse mesmo sentido é que se sustenta o bastão de Asclépio como o verdadeiro símbolo da Medicina (Figura 1). Contudo, não tem sido infrequente que a imprensa leiga e mesmo a mídia médica desavisada utilizem o caduceu de Hermes para referir-se à Medicina (Figura 2). Para dirimir essa confusão, é objetivo desse artigo descrever as representações associadas a esses símbolos, de modo a rechaçar a infame associação do caduceu de Hermes com a Medicina.

Para esclarecer essa querela, cabe aqui retratar os personagens envolvidos nessa cizânia: Asclépio e Hermes.

A mitologia grega apresenta-nos Asclépio como filho de Apolo e Corônis, que sobreviveu à cesariana *post-mortem* de sua mãe (Figura 3), sendo educado pelo centauro Quíron, no monte Pélion, com quem aprendeu a aliviar a dor e o sofrimento humano.⁽¹⁾ Adquiriu tamanha habilidade cirúrgica e na manipulação das ervas, podendo até trazer os mortos de volta à vida, que despertou inveja de Zeus, tendo

sido punido com um raio mortal. Mesmo depois de seu decesso, e tendo seu culto se disseminado por toda a Europa, multiplicaram-se os templos a ele destinados – os *Asklepeion* – que funcionavam como cenários de cura. Sabe-se que o próprio Hipócrates, considerado o Pai da Medicina Ocidental, aprendeu seu ofício no Santuário de Asclépio na ilha grega de Cós; sendo ele mesmo considerado um descendente dos Asclepiades – linhagem de sacerdotes que remontava ao próprio Asclépio. Em Atenas, desde o século V a.C., celebrava-se no dia 18 de outubro a grande festa de Asclépio,



Figura 1
Bastão de Asclépio. Verdadeiro símbolo da Medicina



Figura 2
Caduceu de Hermes.

a segunda data mais festejada, perdendo apenas para as comemorações de Dionísio (Baco) – o deus do Vinho.

Já Hermes é retratado como filho de Zeus e Maia.⁽¹⁾ Ele é considerado protetor dos rebanhos, das estradas, viagens e do comércio, sendo também considerado o mensageiro dos deuses. No dia de seu nascimento roubara o gado de seu irmão Apolo, ainda que fingisse inocência. Ganhara por isso o epíteto de “Enganador”. Em um dos poemas épicos mais famosos da Grécia Antiga, Os Trabalhos e os Dias, Hesíodo conta-nos que coube a Hermes dar a Pandora alguns de seus próprios dons, entregando-lhe o poder das mentiras, das palavras sedutoras e do caráter dúbio.⁽²⁾ Por ocasião da romanização do império helênico, Hermes transmutou-se em Mercúrio – até então deus do Comércio (cujo nome traz em sua etimologia *merx* – mercadoria, negócio), herdando todas as características de seu equivalente grego.



Figura 3
Nascimento de Asclépio por cesariana longitudinal. Xilogravura de Alessandro Beneditti. “De Re Medica”. 1549.

Apresentações feitas, passemos à questão do Símbolo da Medicina. O bastão de Asclépio é representado por um cajado de madeira com uma serpente enrolada. Acredita-se que o símbolo seja anterior à civilização grega, por vezes referida como um símbolo mesopotâmio de Ningizzida – o deus da fertilidade, do matrimônio e das pragas.⁽³⁾ Não se deve olvidar que a tradição grega sempre associou a serpente a um símbolo de cura e saúde. Isso porque a mudança de pele das serpentes evoca o renascimento e a imortalidade, simbolizando renovação e poder. Ademais, o veneno da serpente associa-se tanto à morte, quanto à cura (o soro antiofídico), trazendo a representação judaica da queda de Eva (Gênesis 3:1-16), como também a cura de Moisés (Números 21:9). Por fim, ao demandar de seus cuidadores a máxima atenção, a serpente marca a atenção que os curadores devem ter com seus doentes, chancelando essa figura, em definitivo, aos aspectos simbólicos da saúde.⁽⁴⁾ Há ainda um aspecto da vida cotidiana na Grécia, que estimulava a criação de serpentes não venenosas nas casas e templos, não apenas por seu significado místico, como também por manter distante as pragas e doenças, já que se alimentavam de ratos – grandes transmissores de pestes.

A ligação de Asclépio com a serpente inicia-se com seu pai – Apolo, que matara a Píton de Delfos. Em seu ministério de curar, Asclépio observara certa vez uma serpente carregando ervas na boca e que foi capaz de ressuscitar outra serpente.

Imitando a víbora, Asclépio trouxe Glauco à vida, após sua morte, fulminado por um raio. Desse feito, a serpente foi incorporada de vez à figura de Asclépio,⁽⁵⁾ sendo frequentemente retratada junto a ele, como nos mostra a Figura 4.



Figura 4

Estátua de Asclépio, encontrada no santuário de Epidauro e exibida no Museu Arqueológico de Atenas, Grécia. Cerca de 160 a.C.

Entretanto, a saga de Asclépio já fora prevista pela vidente Ocirroé – filha de Quíron, ainda na tenra infância: "Menino, tu que trazes a saúde para todo o mundo, que possas crescer e florescer! Os mortais muitas vezes deverão suas vidas a ti, e te será concedido o poder de trazer de novo à vida os que morreram. Mas um dia deixarás os deuses zangados por tamanha ousadia, e o raio de teu avô impedirá que o repitas, e de um deus imortal serás reduzido a um cadáver inerte. Mas depois deste cadáver mais uma vez serás tornado um deus, e por uma segunda vez renovarás o teu destino".⁽⁶⁾ Após ser morto por Zeus, Asclépio foi elevado aos céus como a constelação de Ofiúcio (entre Sagitário e Libra), que significa o portador da serpente, o Serpentário (Figura 5), imortalizando sua história.



Figura 5

Representação mitológica das constelações. Em pormenor, pode-se observar o Serpentário, adornado por Asclépio.

Já o caduceu de Hermes é representado por um bastão em torno do qual se entrelaçam duas serpentes. Também é um emblema pré-helênico, já visualizado na taça do rei sumeriano Gudea de Lagash, em 2600 a.C. A serpente da direita é chamada Od, que representa a “vida livremente dirigida” (livre arbítrio), a da esquerda Ob, que se relaciona à “vida fatal” (destino) e o globo dourado no cima, Aur, que representa a “luz equilibrada” (equilíbrio).⁽⁷⁾ Estas duas serpentes opostas figuram forças contrárias que podem se associar mas não se confundir. O caduceu ganha asas em sua parte superior já na tradição grega, em uma clara alusão à figura de Hermes e suas habilidades de ligeiro mensageiro,⁽⁸⁾ como pode ser visto na Figura 6.

Não há, portanto, nenhuma relação entre o caduceu de Hermes e a Medicina. Ora, mas como desde a Renascença frequentemente ele é referido como símbolo da Medicina?^(9,10)

A confusão foi esclarecida de modo magistral pelo Professor Joffre Marcondes de Rezende, um dos arautos da Sociedade Brasileira de História da Medicina e dos maiores filologistas brasileiros.⁽¹¹⁾ Dr. Joffre apresenta-nos quatro grandes pilares que permitiram que esses símbolos fossem confundidos.

O primeiro deles diz respeito à equivocada assimilação de Hermes pela mitologia egípcia, como o deus Thoth – devotado ao conhecimento e à magia.⁽¹²⁾ Thoth passa a ser chamado de Hermes Trismegistos (três vezes grande), ainda que, mesmo na



Figura 6

Estátua de Hermes feito de mármore, trajando a *petasus* (chapéu redondo), a capa de um viajante, o caduceu e uma bolsa. Museu do Vaticano.

concepção egípcia, não seja visto como deus da Cura, apanágio de Imhotep. Ainda assim, e notadamente com o desenvolvimento da hermenêutica alquímica, que nenhuma relação guarda com o grego Hermes, e sim com o Trismegistos egípcio, também referido como “O Luminoso” – vencedor mágico da obscuridade, tornou-se o caduceu de Hermes o símbolo da alquimia.⁽¹³⁾ Não tardou para que o símbolo transmutasse da alquimia para a Farmácia e chegasse à Medicina, como nos assevera Schouten, eminente historiador da cidade holandesa de Gouda.⁽¹⁴⁾

Um segundo aspecto, e talvez o mais importante deles, repousa na figura de Johann Froben e seu filho Hieronymus Frobenius, editores suíços da Basileia que divulgaram obras médicas, dentre as quais de Hipócrates e Aetius de Amida. Isso porque sua tipografia usara logotipo semelhante ao caduceu de Hermes no frontispício de seus livros (Figuras 7 e 8), difundindo a equivocada ideia de que esse símbolo se associava à Medicina.

A terceira circunstância que fortaleceu essa celeuma foi sugerida por Friedlander ao salientar a confusão do Exército francês que designou por caduceu o bastão de Asclépio.⁽¹⁵⁾ Isso se materializou entre os idos de 1901 e 1920 na revista *Le Caducée: Journal de chirurgie & de médecine d'armée*, que estampava em sua capa algo que mais lembrava um bastão de Asclépio. Embora confuso, isso apenas caracterizava uma peculiaridade linguística, como podemos

observar ao analisar o dicionário de tradução franco-americano, Harrap, que relaciona “caducée” em primeiro lugar com “caduceus”, seguido por “Aesculapius’s staff”, demonstrando as limitações filológicas aqui envolvidas.

Contudo, foi a adoção do caduceu de Hermes como lábaro da saúde pelo Exército norte-americano, a partir de 1902, o principal responsável pela confusão desses símbolos nos dias atuais. Bem verdade que esse símbolo já fora empregado por exércitos

da Antiguidade, como símbolo de paz, como nos apresenta Tucídides em sua História da Guerra do Peloponeso, sendo também utilizado pelos romanos na disputa de Cartago.⁽¹⁶⁾ Isso remonta à mitologia atribuída a Hermes, a quem cabia conduzir os mortos ao reino de Hades, fomentando o costume dos soldados que, ao procurar os feridos nos campos de batalha, portassem o caduceu de Hermes, que equivaleria a uma bandeira branca ou mesmo a uma cruz vermelha, empregada nos conflitos recentes.⁽¹⁷⁾

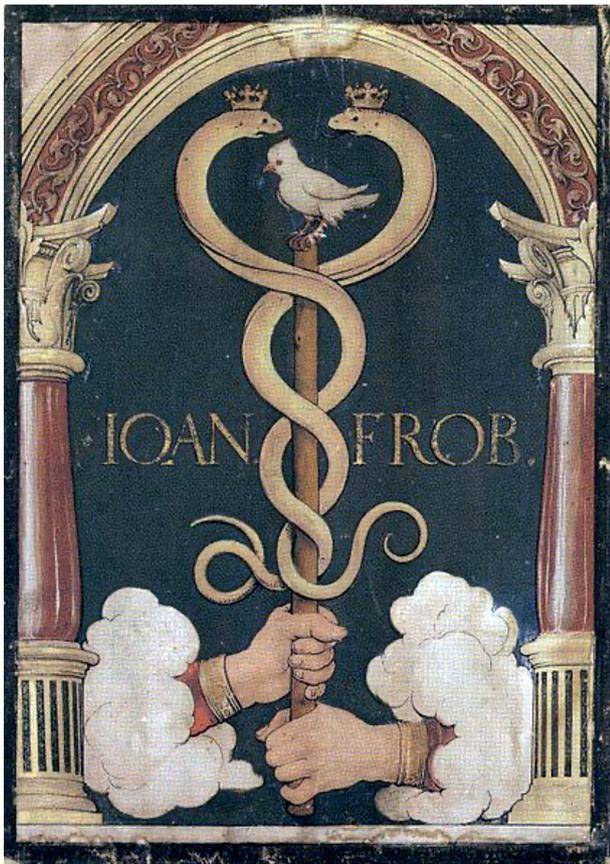


Figura 7
Ilustração de Hans Holbein, o Jovem (1498-1543) para logotipo editorial de Johann Froben.

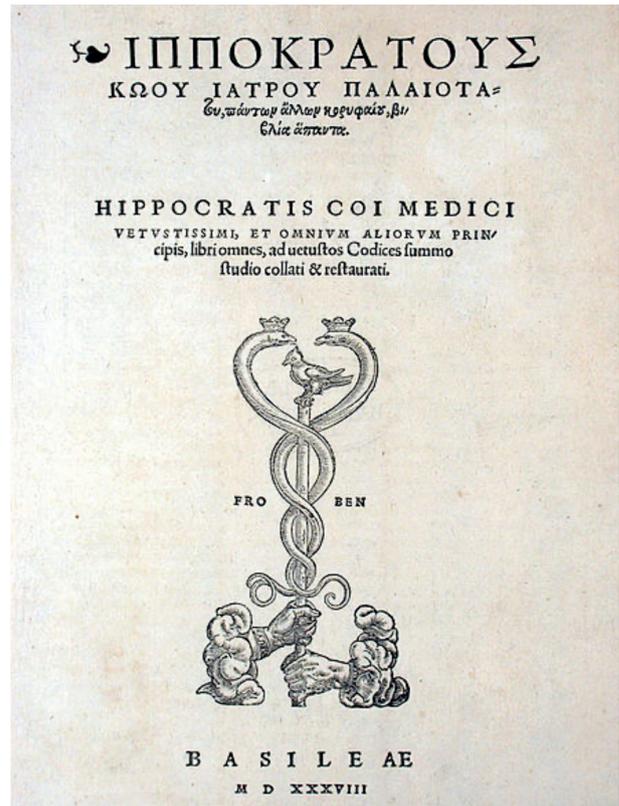


Figura 8
Frontispício da obra de Hipócrates publicada por Hieronymus Frobenius em 1538. Notar a semelhança entre a marca da tipografia de seu pai (Johann Froben) e o caduceu de Hermes.

Explicações feitas, confusões desfeitas, resta salientar por que não podemos permitir que o caduceu de Hermes seja associado à Medicina. Desde os primórdios que a Arte de Curar tem sido exercida por abnegados. Ainda que a previsão de pagamento pelos serviços médicos esteja presente desde o Código de Hamurabi, no *Corpus Hippocraticum* já se falava em moderação nessa relação. Para além disso, a associação indigna entre a Medicina e o comércio, feita por ignorância ou má-fé, há que ser rechaçada não apenas por sua natureza torpe, mas também antiética. Não haveria de ser diferente o nosso Código de Ética Médica, em seus Princípios Fundamentais, ao estatuir, no artigo 9^o,

e de forma categórica, que “*a Medicina não pode, em qualquer circunstância, ou de qualquer forma, ser exercida como comércio*”.⁽¹⁸⁾

Que esse artigo possa inspirar os mais jovens, assim como renovar a fleuma dos mais experientes, no sentido de elevar suas mentes e coração aos ideais mais puros da Medicina – o humanismo que dá sentido à Arte de Curar e a misericórdia que acolhe, a todos, de modo fraterno e solidário. Esses valores, imateriais, longe de serem comercializáveis, estão entranhados na Tradição judaico-cristã, grego-romana, e que apresenta o bastão de Asclépio, de modo inquestionável, como o verdadeiro símbolo da Medicina.

REFERÊNCIAS

1. Smith W. Dictionary of Greek and Roman. Biography and Mythology. Boston: Little, Brown and Company. Vol II. 1867.
2. Hesíodo. Os trabalhos e os dias. trad. Mary de Camargo Neves Lafer. São Paulo: Iluminuras, 1989.
3. Hart GD. Asclepius: the god of medicine. History of Medicine Series. London: Royal Society of Medicine Press, 2000. p. 177-9.
4. Edelstein EKL, Edelstein L. Asclepius: collection and interpretation of the testimonies. Volume 1, Ancient Studies. Johns Hopkins University Press, 1998. p. 12-3.
5. Sulmasy DP. A balm for Gilead: meditations on spirituality and the healing arts. Georgetown University Press, 2006. p. 55-6.
6. Hart GD. Asclepius: the god of medicine. History of Medicine Series. London: Royal Society of Medicine Press, 2000. p. 7-8.
7. Liddell and Scott, Greek-English Lexicon; Stuart L. Tyson, "The Caduceus", The Scientific Monthly 1932;34(6):493.
8. Howey MO. The Encircled Serpent: A Study of Serpent Symbolism in All Countries And Ages, New York, 1955, p. 77.
9. Metzger WS. The caduceus and the Aesculapian staff: ancient eastern origins, evolution, and western parallels. South Med J 1989; 82: 743-8.
10. Prates PR. Do bastão de Esculápio ao caduceu de Mercúrio. Arq Bras Cardiol. 2002;79(4):434-6.
11. Rezende JM. O símbolo da medicina. In: À sombra do plátano: crônicas de história da medicina. São Paulo: Editora UNIFESP, 2009.

12. Fowden G. *The Egyptian Hermes. A historical approach to the late pagan mind.* Great Britain University Press. Cambridge. 1986.
 13. Fernandes CR. *Hermetologia e Hermes Trismegisto.* Disponível em: <https://www.recantodasletras.com.br/artigos/3834936> Acesso em: 20 de fevereiro de 2024.
 14. Schouten J. *The rod and serpent of Asklepios. Symbol of medicine.* Amsterdam, Elsevier Publ. Co., 1967.
 15. Friedlander WJ. *The Golden Wand of Medicine: A History of the Caduceus Symbol in Medicine.* New York, Greenwood, 1992. p. 137-9.
 16. Friedlander WJ. *The Golden Wand of Medicine: A History of the Caduceus Symbol in Medicine.* New York, Greenwood, 1992. p. 128.
 17. Grainger B. *A Survey of Symbols of Medicine and Veterinary Medicine.* Third International Conference of Animal Health Information Specialists (Session 6). Eighth International Congress on Medical Librarianship (Parallel 7, Session 4). July 5, 2000 - London, England. Disponível em: <https://studylib.net/doc/8346157/a-survey-of-symbols-of-medicine-and-veterinary-medicine>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2024.
 18. *Código de Ética Médica.* Conselho Federal de Medicina. 2019. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2024.
-

A revista “Medicina – Ciência e Arte”, publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas. São publicáveis as colaborações apenas de autores convidados pelo Conselho Editorial da Revista e que não tenham sido previamente publicadas. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa, de revisão/atualização, bem como relatos de casos comuns com evolução atípica ou de casos realmente raros, de relevância, a critério do Conselho Editorial.

Normas para publicação

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

Cada artigo deverá ser acompanhado de carta de submissão, assinada pelo autor principal, indicando a intenção de publicá-lo na revista “Medicina – ciência e arte”. Esta carta deve informar que: a) o artigo não foi publicado previamente e não foi submetido para publicação em outra revista; b) todos os autores contribuíram de forma significativa para a informação ou material submetido para publicação; c) os autores não possuem interesse financeiro, direto ou indireto, associado com a publicação do artigo; d) a fonte de recursos extrainstitucionais, especialmente aquela fornecida por companhias comerciais, está indicada. Uma vez aceitos para publicação, os artigos passarão a ser propriedade da Revista e não poderão ser reproduzidos ou reimpressos total ou parcialmente sem a devida autorização por escrito dos editores.

Conflito de interesses

Qualquer conflito de interesses, principalmente acordo financeiro com companhias cujos produtos são citados no trabalho, deve ser claramente revelado quando o trabalho for encaminhado para

revisão. Se aceito, esta informação será publicada no artigo final.

Revisão por Pares

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

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

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

Tipos de Colaboração

Artigos de Revisão e de Atualização

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

Relato de Caso

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

Figuras/Ilustrações

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

Tabelas

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

Referências Bibliográficas

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

Artigos de Periódicos e Revistas

Paterson RF, Lifshitz DA, Kuo RL, Siqueira Jr TM, Lingeman JE: Shock wave lithotripsy monotherapy for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:291-301.

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

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

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

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



CREMERJ

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

