

V. 26 SUPL. 1

2024

RBPS

REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE



ISSN: 2175-3946

V 26 SUPL 1
2024

RBPS

REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE

CONSELHO EDITORIAL

Editora-Chefe

Carolina Fiorin Anhoque, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES

Editora-Executiva

Blima Fux, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES

Editores-Científicos Regionais

Ana Rosa Murad Szpilman, Universidade Vila Velha/ES, Brasil.

Ana Paula Ferreira Nunes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Claudio Piras, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Eliane de Fátima Lima, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Erick Freitas Curi, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Fernando Zanela da Silva Arêas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Franciele Marabotti Costa Leite, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Lucia Renata Meireles de Souza, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Luziélío Alves Sidney Filho, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Mara Rejane Barroso Barcelos, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Marcela Cangussu Barbalho Moulim, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Narcisa Imaculada Brant Moreira, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

Editores-Científicos Nacionais

Ana Claudia Trocoli Torrecilhas, Universidade Federal de São Paulo/SP, Brasil.

Antonio Germane Alves Pinto, Universidade Regional do Cariri, Crato/CE, Brasil.

Cristina Katya Torres Teixeira Mendes, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, Brasil.

Fernanda Bordignon Nunes, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/RS, Brasil.

Gabriella Barreto Soares, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, Brasil.

Gracielle Karla Pampolim Abreu, Universidade Federal do Pampa - UNIPAMPA, Uruguai/RS, Brasil.

Karla Anacleto de Vasconcelos, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Marcia Cristina Cury, Universidade Federal de Uberlândia/MG, Brasil.

Marcia Regina de Oliveira Pedroso, Universidade Federal do Oeste da Bahia, Barreiras/BA, Brasil.

Patricia Xander Batista, Universidade Federal de São Paulo/SP, Brasil.

Renata Junqueira Pereira, Universidade Federal do Tocantins, Palmas/TO, Brasil.

Editores Associados Internacionais

Deborah Garbee, LSU Health Sciences Center New Orleans, EUA.

Erin Symonds, University of South Florida, Saint Petersburg, Flórida, EUA.

Günter Fröschl, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Alemanha.

Kurt Varner, LSU Health Sciences Center New Orleans, EUA.

Lea Tenenholz Grinberg, University of California, San Francisco, EUA.

Taisa Sabrina Silva Pereira, Universidad de las Américas Puebla, México.

CORPO TÉCNICO

Editoração eletrônica, projeto gráfico e capa

Morum Editorial

Bibliotecário

Francisco Felipe Coelho (CRB-6/MG-700-ES)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO (UFES)

Reitor

Paulo Sérgio de Paula Vargas

Vice-Reitor

Roney Pignaton da Silva

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

Diretor

Helder Mauad

Vice-Diretora

Mabel Gonçalves de Almeida

MISSÃO

A *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde* (RBPS) é uma publicação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, que tem a missão de publicar trimestralmente manuscritos científicos, incluindo editoriais, artigos originais, artigos de revisão sistemática e relatos de casos, referentes a assuntos e estudos de interesse técnico-científico nas áreas das Ciências da Saúde.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde
Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde
Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, ES, Brasil
CEP 29040-090 | Tel: (27) 3335-7201
E-mail: rbps.ccs@ufes.br
Site: <https://periodicos.ufes.br/rbps>

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde (RBPS). -
R454 v. 1, n. 1 (jan.-jun. 1999) - . - Vitória : Centro de Ciências da Saúde, 1999-

v. : il.

Disponível no Portal de Periódicos UFES em: <https://periodicos.ufes.br/rbps>
Semestral até v. 4, n. 2 (2002). Quadrimestral até v. 9, n. 3 (2007). Trimestral a
partir de v. 10, n. 1 (2008).

Resumo em português e em inglês.

ISSN: 2175-3946

Constituição no título UFES Revista de Odontologia.

(ISSN: 1516-6228)

1. Saúde - Periódicos. 2. Saúde - Pesquisa. 1. Universidade Federal do
Espírito Santo.

CDU 61(05)

CDD 610.05

Sumário

EDITORIAL | *Editorial*

- 9** **Além da lupa: novas regras de rotulagem de alimentos no Brasil**
Beyond the magnifying glass: new food labeling rules in Brazil
Monica Cattafesta

ARTIGOS ORIGINAIS | *Original articles*

- 15** **Perfil dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um Hospital Universitário no estado do Espírito Santo**
Profile of newborns with retinopathy of prematurity in a University Hospital in Espírito Santo state, Brazil
Bruno Maroquio de Freitas, Ícaro Pratti Sarmenghi, Priscilla Leite Nunes Schmidt, Patricia Grativol Costa Saraiva, Kátia Cristine Carvalho Pereira
- 23** **Diagnósticos de câncer de endométrio em tempos de pandemia de covid-19**
Endometrial cancer diagnoses in times of the covid-19 pandemic
Maria Ingrid Barbosa Passamani, Jacob Henrique da Silva Klippel, Lavínya Araujo Callegari, Maryane Leal Lopes, Neide Aparecida Tosato Boldrini
- 31** **Crescimento de prematuros com peso ao nascer menor que 1500 gramas em um Hospital Universitário do estado do Espírito Santo**
Growth of premature infants with birth weight less than 1500 grams in a University Hospital from Espírito Santo state, Brazil
Ivinny Guimarães Tupy, Ícaro Pratti Sarmenghi, Talissa Lima Tavares, Maria Vitória Poeyes Santiago, Letícia Alves Vervloet, Márcia Mara Corrêa, Kátia Cristine Carvalho Pereira
- 39** **Estudo descritivo epidemiológico e impacto na saúde mental e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia de um Centro de Reumatologia**
Descriptive epidemiological study and impact on mental health and quality of life in patients with fibromyalgia at a Rheumatology Center
Carlos Alberto Marques Arêdes, Claudia Correa Ribeiro, Midyan Ferreira Suhet, Bruna Bolzani Ribeiro, Carla Vasconcelos Caspar Andrade, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Marcelo Cruz Resende, Vinícius de Macedo Possamai, Eduardo dos Santos Paiva, Maria Bernadete R. de O. Gavi

RELATOS DE CASO | *Case reports*

- 50** **Pulmonary aneurysms associated with thrombosis in Behçet's disease: a case report**
Aneurismas pulmonares associados a trombose na doença de Behçet: um relato de caso
Renato Lucindo Bolelli de Oliveira, Ruben Horst Duque, Isac Ribeiro Moulaz, Anna Carolina Simões Moulin, Rafael Burgomeister Lourenço, Bruna Costa da Mata Moura, Ketty Lysie Libardi Lira Machado

- 55** **Associação de diabetes mellitus tipo I e mucopolissacaridose tipo IV A: relato de caso**
Association of diabetes mellitus type I and mucopolysaccharidosis type IV A: case report
Rachel Sant'Ana Alves, Christina Cruz Hegner, Maria do Carmo de Souza Rodrigues, Filomena Euridice Carvalho de Alencar
- 62** **Disseminated juvenile paracoccidiodomycosis evolving with portal hypertension: a case report**
Paracoccidiodomycose juvenil disseminada evoluindo com hipertensão portal: um relato de caso
Taciana de Souza Bayão, Giovanna Barille, Lucas Rodrigues Diniz, Cláudia Biasutti, Aloísio Falqueto
- 68** **Histoplasmose gastrointestinal simulando doença de Crohn em paciente imunossuprimido: relato de caso**
Gastrointestinal histoplasmosis simulating Crohn's disease in an immunosuppressed patient: a case report
Caio Guimarães Araújo, Jarom de Paula Maia, Claudia Biasutti, Esteban Sadovsky, Maria da Penha Zago-Gomes
- 76** **Rabdomiólise como manifestação atípica de dengue em pediatria: relato de caso**
Rhabdomyolysis as an atypical manifestation of dengue in pediatrics: case report
Bárbara Pereira Peroni, Letícia Alves Vervloet
- 83** **Tumor de células granulares da vulva: um relato de caso**
Vulvar granular cell tumor: a case report
Helena Giacomini Moura, Alex Bruno Carvalho Leite, Mariana Neves Silva, Neide Aparecida Tosato Boldrini
- 89** **Sinal ecocardiográfico da coronária anômala retroaórtica e outros métodos de imagem cardíaca: condição pouco frequente ou subdiagnosticada?**
Retroaortic anomalous coronary artery sign and other cardiac imaging methods: rare or underdiagnosed condition?
Elisama Pimentel Zamian Cotias, Fabrício Thebit Bortolon, Patrick Ventorim Costa, Fernando Luiz Torres Gomes, Lucas Brandão Gonçalves, Herbert Felipe Heimbeck

ARTIGOS DE REVISÃO | Review articles

- 95** **Infecção pelo HIV/SIDA: características endoscópicas das lesões esofágicas mais comuns e propedêutica**
HIV/AIDS infection: endoscopic characteristics of the most common esophageal lesions and propaedeutics
Carla Almeida Rodolfo Duarte, Esteban Sadovsky, José Joaquim de Almeida Figueiredo, Izabelle Venturini Signorelli, Luciana Lofêgo Gonçalves, Maria da Penha Zago-Gomes
- 104** **Manejo clínico das complicações da doença falciforme na sala de emergência: revisão de literatura**
Clinical management of complications of sickle cell disease in the emergency room: literature review
Wilmar Barros Muniz Carréra, Síbia Soraya Marcondes, Marcos Daniel de Deus Santos

- 112** **Novas terapias para cardiomiopatia hipertrófica: uma revisão integrativa**
New therapies for hypertrophic cardiomyopathy: an integrative review
Herbert Felipe Heimbeck, Mateus Oliveira Potratz, Vanessa Sanson Lani, Stella de Souza Carneiro
- 122** **Tratamento da trombocitopenia imune primária em adultos: uma revisão de literatura**
Treatment of primary immune thrombocytopenia in adults: a literature review
Vinicius Brandão de Souza, Diego Rainer Caribe de Freitas da Silva, Marcos Daniel de Deus Santos

EDITORIAL

Editorial



Além da lupa: novas regras de rotulagem de alimentos no Brasil

Beyond the magnifying glass: new food labeling rules in Brazil

Monica Cattafesta¹

Após a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) introduzir novas normas de rotulagem nutricional, detalhadas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 429/2020¹ e pela Instrução Normativa (IN) nº 75/2020², o setor alimentício enfrentou um calendário rigoroso de adaptação. A primeira data limite, estabelecida para 9 de outubro de 2023, obrigava as empresas a começarem a adaptação de suas embalagens para incluir informações nutricionais mais detalhadas e alertas visuais sobre altos conteúdos de sódio, açúcares adicionados e gorduras saturadas. Contudo, devido a atrasos no processo de atualização, uma decisão judicial em fevereiro de 2024 reforçou a exigência de cumprimento dos prazos previamente estabelecidos, sem permitir extensões adicionais. Com isso, o prazo final foi fixado para 22 de abril de 2024 para a completa atualização dos rótulos.

A partir dessa data, todas as embalagens de alimentos e bebidas processados e ultraprocessados devem apresentar o novo layout de rotulagem, que inclui o selo da lupa e uma tabela nutricional reformulada. A Resolução RDC nº 819/2023, que permitia às indústrias esgotarem estoques de embalagens antigas, foi revogada após contestações legais que aceleraram a exigência de conformidade. Produtos de pequenos produtores e bebidas não alcoólicas em embalagens retornáveis receberam prazos estendidos, até outubro de 2024 e 2025, respectivamente.

Importa advertir que as novas normas buscam aprimorar a clareza e legibilidade das informações nutricionais nos rótulos, facilitando a compreensão do consumidor e promovendo escolhas mais conscientes^{3,4}. Desde 2014, a Anvisa trabalha na atualização da regulamentação sobre rotulagem nutricional de alimentos industrializados. A intensificação das revisões ocorreu em 2017, mas sofreu atrasos devido à influência da “Rede de Rotulagem”, um grupo de indústrias de alimentos e bebidas ultraprocessados. Esse grupo promoveu o uso de rótulos semafóricos, apresentados como uma alternativa adequada, mas estudos indicaram a menor eficiência desse modelo para

¹ Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:
monica_cattafesta@hotmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Monica Cattafesta.

Licença:
Este é um texto distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:
22/4/2024

Aprovado:
28/4/2024

ISSN:
2446-5410

informar os consumidores e desencorajar a compra de produtos nocivos à saúde. Quase uma década se passou entre discussões e implementação até o limite final para a atualização completa dos rótulos.

Faz-se necessário ressaltar que o sistema jurídico brasileiro dispõe de mecanismos que asseguram o direito público ao acesso à informação, destacando-se a Constituição Federal (CF) de 1988, conhecida como “Constituição Cidadã”. Esta tem como princípio garantir o direito à dignidade humana e, assim, o direito ao acesso a informações sobre os alimentos consumidos deve ser plenamente garantido⁶. Como ressaltado por Giuberti Coutinho e colaboradores⁵, “o desenvolvimento econômico não deve colocar as pessoas em risco, e seus processos devem respeitar princípios de boa vontade e equilíbrio entre consumidores e fornecedores”. O governo, portanto, tem a responsabilidade de implementar políticas que assegurem esses direitos.

A importância do acesso à informação é destacada pela recomendação de rotulagem nutricional frontal por organizações de renome internacional. Entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO)⁸ e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)⁹ endossam essa abordagem, reconhecendo-a como uma estratégia eficaz para promover um consumo mais consciente e saudável. Essas organizações defendem que informações nutricionais frontais, claras e intuitivas podem não apenas facilitar escolhas alimentares mais saudáveis, mas também impulsionar a reformulação de produtos para atender melhor às necessidades de saúde pública^{3,10}.

As novas diretrizes de rotulagem foram elaboradas para tornar as informações nutricionais mais acessíveis aos consumidores. Uma das principais mudanças é a obrigatoriedade de um símbolo de lupa nas partes superiores das embalagens, alertan-

do sobre altos conteúdos de açúcares adicionados, gorduras saturadas e sódio (Figura 1). Essa informação deve ser clara e visível, assegurando que os consumidores possam identificá-la facilmente¹.

A definição dos valores críticos para açúcar adicionado, gordura saturada e sódio foi alvo de intensa discussão até a promulgação da RDC nº 429/2020. Em tal debate, levou-se em consideração que os alimentos ultraprocessados apresentam alta densidade energética, desequilíbrio de micronutrientes, grandes quantidades de açúcares, alto teor de gordura saturada e *trans* e baixo nível de fibras¹¹⁻¹³. Na dieta brasileira, esses alimentos têm 2,5 vezes mais energia por grama, 2 vezes mais açúcar livre, 1,5 vez mais gorduras em geral e gorduras saturadas e 8 vezes mais gorduras *trans*, além de apresentarem teores inferiores de fibras (3 vezes menos), de proteínas (2 vezes menos), de potássio (2,5 vezes menos)¹², assim como outras vitaminas e minerais fundamentais para a saúde humana¹⁴.

As determinações atuais para a inclusão da lupa na rotulagem frontal estão detalhadas na Tabela 1. Nota-se que os valores estipulados para alimentos líquidos são a metade dos valores para alimentos sólidos e semissólidos, considerando a diluição. Além disso, é importante frisar que produtos com alertas de conteúdos elevados de certos ingredientes não podem apresentar alegações de saúde contraditórias na embalagem. Por exemplo, um produto com um alerta de alto teor de sódio não pode alegar ser baixo em sódio^{1,2}.

As modificações na tabela nutricional são essenciais para aprimorar a compreensão dos consumidores sobre os produtos que adquirem. A tabela deve exibir informações com letras pretas sobre fundo branco para garantir a leitura fácil; indicar o número de porções contidas na embalagem; e especificar o valor energético e os nutrientes por porções predefinidas na legislação e por 100 g ou 100 mL,

FIGURA 1. Exemplo de aplicação do símbolo de lupa na parte frontal superior das embalagens para alertar sobre altos teores de açúcares adicionados, gorduras saturadas e sódio



Fonte: Adaptado de Anvisa².

TABELA 1. Determinações atuais para a presença da lupa na rotulagem frontal de produtos industrializados brasileiros

| Alto conteúdo de | Alimentos sólidos e semissólidos (por 100 g de alimento) | Alimentos líquidos (por 100 mL de alimento) |
|-------------------|--|---|
| Açúcar adicionado | ≥ 15 g | ≥ 7,5 g |
| Gordura saturada | ≥ 6 g | ≥ 3 g |
| Sódio | ≥ 600 mg | ≥ 300 mg |

Fonte: Adaptado de Anvisa².

facilitando a comparação entre diferentes produtos. As informações obrigatórias anteriores, como calorias, carboidratos, proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras trans, fibras alimentares e sódio são mantidas, mas agora também se incluem dados sobre açúcares totais e adicionados, além de uma tabela atualizada do percentual do Valor Diário de Referência (% VD) (Anexo II da IN nº 75/2020). É crucial que a tabela nutricional seja posicionada próxima à lista de ingredientes e apresentada em uma superfície contínua, sem divisões, exceto em embalagens muito pequenas (Figura 2)^{1,2}.

FIGURA 2. Modelo da nova tabela de informação nutricional

| INFORMAÇÃO NUTRICIONAL | | | |
|--|---------|-------|--------|
| A Porções por embalagem: 000 Porção: 000 g (medida caseira) | | | |
| | C 100 g | 000 g | D %VD* |
| Valor energético (kcal) | | | |
| Carboidratos (g) | | | |
| B Açúcares totais (g) | | | |
| Açúcares adicionados (g) | | | |
| Proteínas (g) | | | |
| Gorduras totais (g) | | | |
| Gorduras saturadas (g) | | | |
| Gorduras trans (g) | | | |
| Fibras alimentares (g) | | | |
| Sódio (mg) | | | |

*Percentual de valores diários fornecidos pela porção.

A) Menção ao número de porções na embalagem e tamanho da porção padronizada na legislação; B) presença da informação de açúcares totais e açúcares adicionados; C) informação por 100 g ou 100 mL de alimento; D) percentual do Valor Diário de Referência (% VD) atualizado com base na legislação vigente. Fonte: Adaptado de Anvisa².

As normativas se aplicam principalmente a alimentos embalados na ausência dos consumidores, dado que nem todos os produtos alimentícios necessitam exibir essas informações. Isso exclui alimentos que são embalados nos pontos de venda a pedido do consumidor, ou aqueles que são preparados ou fracionados e vendidos diretamente no

estabelecimento. Além disso, estão isentos produtos como especiarias, café, erva-mate, plantas utilizadas para fazer chás, vinagres, frutas, hortaliças, leguminosas, tubérculos, cereais, nozes, castanhas, sementes, cogumelos, carnes e pescados, contanto que não contenham ingredientes adicionados que proporcionem um valor nutricional significativo. A inclusão da tabela nutricional é também voluntária para alimentos em embalagens com uma superfície visível para rotulagem igual ou inferior a 100 cm², bebidas alcoólicas (que não são classificadas como alimentos) e gelo destinado ao consumo humano².

Os rótulos devem informar sobre a presença de conservantes, lactose, glúten e outros componentes, uma medida vital para pessoas com alergias e intolerâncias alimentares ou condições de saúde que requerem dieta restritiva. Além disso, as normas proíbem o uso de informações falsas ou enganosas nos rótulos^{1,2}.

Espera-se que as alterações na rotulagem promovam mudanças significativas no comportamento de compra dos consumidores, incentivando escolhas mais saudáveis. A maior transparência e as informações detalhadas colaboram com a educação nutricional, refletindo uma tendência global de maior conscientização sobre saúde alimentar⁷⁻⁹. Embora as medidas no Brasil tenham levado mais de uma década para serem implementadas, muitos países já adotaram sistemas de rotulagem nutricional frontal, de maneira obrigatória ou voluntária.

Revisões recentes da literatura científica fornecem evidências que apoiam a implementação obrigatória da rotulagem nutricional frontal pelo governo, visando a melhoria da saúde pública^{3,4}. Publicações da OMS, da FAO e do Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer (WCRE, *World Cancer Research Fund*) destacam que fatores como o consumo elevado de produtos com baixo valor nutricional e altos em açúcar, gordura e sal, o consumo habitual de

bebidas açucaradas e a falta de atividade física são significativos promotores de ganho de peso e obesidade, além de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT)¹⁵. A alimentação é reconhecida como um fator de risco crucial, porém modificável, para essas condições, relacionando-se diretamente ao excesso de peso e à prevenção de doenças crônicas^{16,17}.

Apesar das possibilidades de reformulação de produtos após a adoção das novas medidas de rotulagem nutricional¹⁸, é necessário exercer cautela, visto que a indústria pode desenvolver estratégias para contornar as restrições impostas. Por exemplo, a substituição de açúcares por adoçantes artificiais para evitar a rotulagem de “alto em açúcar adicionado” pode parecer uma solução, mas destaca a necessidade de também enfatizar o uso de edulcorantes e outros aditivos químicos na composição dos alimentos¹⁹. A definição restrita de quais nutrientes são considerados críticos pode induzir a uma percepção equivocada de que apenas os teores de açúcar, gordura e sal são indicativos da qualidade nutricional de um alimento. Importante destacar que a escolha alimentar não depende apenas da decisão no ponto de compra, mas está intrinsecamente ligada a toda uma cadeia produtiva e a diversos propósitos além do nutricional²⁰⁻²¹.

A escolha de alimentos também é influenciada por estruturas sociais, identidades culturais, aspirações sociais e emoções, como a ansiedade²². Historicamente, os hábitos alimentares são moldados por rituais que fazem parte da estrutura diária de indivíduos e organizações. Nas sociedades ocidentais, as práticas e padrões alimentares evoluíram em resposta às mudanças nos modelos de trabalho, na organização familiar, nas estruturas domésticas, nos estilos de vida e nos sistemas de alimentação. Os fatores que influenciam as escolhas alimentares são complexos, incluindo preferências pessoais, cultura, cognição, estado emocional e condições sociodemográficas e ambientais.

Apesar das críticas ao modelo de lupa adotado para a rotulagem nutricional frontal no Brasil – sobretudo em comparação com outros modelos como o octogonal²⁴ – e do fato de que apenas uma lupa é usada independentemente do número de nutrientes críticos identificados⁵, estudos nacionais mostram que a adoção desse sistema tem aumentado o en-

tendimento nutricional, diminuído a percepção de saudabilidade e reduzido a intenção de compra de alimentos com altos níveis de nutrientes críticos^{10,24}. Estimativas sugerem que esta medida pode efetivamente reduzir o excesso de peso e a obesidade, potencialmente diminuindo o consumo de calorias de bebidas açucaradas. Se aplicada em toda a população brasileira, a prevalência de obesidade poderia ser reduzida em -0,32 a -0,35 pontos percentuais, e a de sobrepeso em -0,42 a -0,48 pontos percentuais em cinco anos. Essa redução representaria uma economia de até US\$ 6,1 milhões (IC_{95%} 5,3 a 9,8) em custos de saúde neste período²⁵.

Segundo a 5ª Conferência Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional, os alimentos ultraprocessados não são considerados “comida de verdade”, uma vez que são frequentemente formulados a partir de substâncias modificadas por processos químicos e são altamente desequilibrados nutricionalmente, criando uma ilusão de saúde quando comparados aos alimentos naturais ou aos que conseguiríamos preparar em casa²⁶. Eles alimentos são intensamente atraentes pelo uso massivo de publicidade entre marcas, em especial para consumidores mais vulneráveis, como crianças e jovens²⁶. Podem ser consumidos em qualquer lugar e em qualquer momento, de modo a interferir no local e nos horários das refeições²⁷, o que resulta em consequências de nível social e cultural²⁸, mas também ambiental, devido à produção excessiva de embalagens e da poluição gerada pelas empresas e monoculturas²⁹. Tais alimentos tendem a imitar a comida tradicional, além da adição de nutrientes à sua composição, o que cria a falsa impressão de serem tão saudáveis quanto os originais^{26,27}. Outrossim, são formulados para serem hiperpalatáveis e propensos a desequilibrar os processos endógenos responsáveis por sinalizar a saciedade e controlar o apetite, o que pode causar, entre outras consequências, o consumo excessivo de energia passiva²⁷.

Em face do exposto, as novas regras de rotulagem nutricional representam um avanço significativo na política de saúde pública do Brasil, oferecendo uma excelente oportunidade para educação nutricional e promoção da saúde. É essencial que tanto consumidores quanto produtores estejam bem-informados sobre essas mudanças para garantir uma efetiva adesão às novas regulamentações.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 429, de outubro de 2020. Brasília: ANVISA; 2020.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 75, de 8 de outubro de 2020. Brasília: ANVISA; 2020.
3. Ganderats-Fuentes M, Morgan S. Front-of-Package Nutrition Labeling and Its Impact on Food Industry Practices: A Systematic Review of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15:2630.
4. Santos-Antonio G, Bravo-Rebatta F, Velarde-Delgado P, Aramburu A. Efectos del etiquetado nutricional frontal de alimentos y bebidas: sinopsis de revisiones sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:1–8.
5. Giuberti Coutinho J, et al. The challenges of front-of-package labeling in Brazil. *Front Nutr*. 2022;9:921421.
6. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.
7. World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: WHO; 2016.
8. Food and Agriculture Organization. Influencing food environments for healthy diets. Rome: FAO; 2016.
9. Pan American Health Organization. Front-of-package labeling as a policy tool for preventing non-communicable diseases in the Americas. Washington, DC: PAHO; 2020.
10. Bandeira LM, Pedroso J, Toral N, Gubert MB. Desempenho e percepção sobre modelos de rotulagem nutricional frontal no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2021;55:19.
11. Cattafesta M, et al. Contribution of NOVA food groups to energy and nutritional profile of the Brazilian farmers' diets. *PLoS One*. 2020;15:e0240756.
12. Louzada ML da C, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2015;49:38.
13. Louzada ML da C, et al. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutr*. 2018;21:94–102.
14. Louzada ML da C, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saúde Pública*. 2015;49:45.
15. Pan American Health Organization. Plan of action for the prevention of obesity in children and adolescents. Washington, DC: PAHO; 2014.
16. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2003.
17. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: WHO; 2013.
18. Roberto CA, et al. The Influence of Front-of-Package Nutrition Labeling on Consumer Behavior and Product Reformulation. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:529–550.
19. Fagundes Grilo M, et al. Prevalence of Low-Calorie Sweeteners and Related Front-of-Package Claims in the Brazilian Packaged Food Supply. *J Acad Nutr Diet*. 2022;122:1296–1304.
20. Esteve EV. O Negócio Da Comida: Quem Controla Nossa Alimentação? São Paulo: Expressão Popular; 2017.
21. Lima R de S, Ferreira Neto JA, Farias R de CP. Dinâmicas alimentares na relação rural-urbano: o caminho entre o tradicional e o moderno. In: *Estudos socioculturais em alimentação e saúde: saberes em rede*. Rio de Janeiro: EDUERJ; 2016. p. 59–79.
22. Freedman P. A História Do Sabor. São Paulo: Senac; 2009.
23. Almeida LB, Sabbag CC, Jardini V, Santos JTG dos. O tempo consagrado à alimentação: dimensões da vida moderna e seu impacto sobre os hábitos alimentares. *Revista SPCNA*. 2011;17:64–68.
24. Khandpur N, Amaral Mais L, Bortoletto Martins AP. A comparative assessment of two different front-of-package nutrition label designs: A randomized experiment in Brazil. *PLoS One*. 2022;17:e0265990.
25. Faria NCD, et al. Impact of implementation of front-of-package nutrition labeling on sugary beverage consumption and consequently on the prevalence of excess body weight and obesity and related direct costs in Brazil: An estimate through a modeling study. *PLoS One*. 2023;18:e0289340.
26. Monteiro CA, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22:936–941.
27. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Claro R, Moubarac JC. The big issue for nutrition, disease, health, well-being. *World Nutrition*. 2012;3:527–569.
28. Monteiro CA, et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. 2018;21:5–17.
29. Monteiro CA, et al. Classificação dos alimentos. *Saúde Pública*. NOVA. A estrela brilha. *World Nutrition*. 2016;7:28–40.

ARTIGOS ORIGINAIS

Original articles

Perfil dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um Hospital Universitário no estado do Espírito Santo

Profile of newborns with retinopathy of prematurity in a University Hospital in Espírito Santo state, Brazil

Bruno Maroquio de Freitas¹, Ícaro Pratti Sarmenghi¹, Priscilla Leite Nunes Schmidt¹, Patricia Grativol Costa Saraiva¹, Kátia Cristine Carvalho Pereira¹

RESUMO

Introdução: A etiologia da Retinopatia da Prematuridade (ROP) é multifatorial, com diferentes graus de acometimento, devendo ser diagnosticada precocemente nos neonatos pois pode evoluir com perda parcial ou total da visão. **Objetivos:** Identificar o perfil dos pacientes com ROP do ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco (*Follow-up*). **Método:** Estudo transversal, retrospectivo e documental, com análise dos pacientes do ambulatório de *follow-Up*, de outubro de 2020 a setembro de 2021, com diagnóstico de ROP. **Resultados:** Dos 132 pacientes, 116 eram prematuros e 97 preencheram critério para mapeamento de retina. Dentre estes, foram identificados 15 casos de ROP (11,4% do total, 15,5% dos pacientes mapeados). Dos pacientes com ROP, o pré-natal foi inadequado em 80%, extremo baixo peso eram 43,8% e muito baixo peso 33,3% dos casos. Prematuros extremos foram 53,3%. O tempo médio de internação foi 100 dias (60% por mais de 60 dias). Quatorze pacientes necessitaram de assistência ventilatória (1 paciente sem informação), sendo 53,3% por mais que 28 dias. Onze pacientes com ventilação invasiva, com tempo médio de 27 dias ($\pm 26,1$). Estágio 1 de ROP em 40%, 2 em 33,3% e 3 em 26,7%, além de 6,7% com doença *plus*. A fotocoagulação foi realizada em 26,7% e a regressão completa ocorreu em 80% dos casos. **Conclusão:** O estudo identificou número significativo de ROP dentre os pacientes, com destaque para pacientes sem acompanhamento pré-natal, com extremo ou muito baixo peso e prematuros extremos, com grande tempo de internação.

Palavras-chave: Retinopatia da Prematuridade; Assistência ambulatorial; Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Introduction: The etiology of Retinopathy of Prematurity (ROP) is multifactorial, with varying degrees of involvement, and should be diagnosed early in neonates as it can progress to partial or total loss of vision. **Objectives:** To identify the profile of patients with ROP in the high-risk newborn follow-up outpatient clinic. **Method:** Cross-sectional, retrospective study, analyzing patients from the follow-up program of newborns, from October 2020 to September 2021, diagnosed with ROP. **Results:** Of the 132 patients, 116 were premature, and 97 met the criteria for retinal mapping. Among these, 15 cases of ROP were identified (11.4% of the total, 15.5% of the mapped patients). Of the patients with ROP, prenatal care was inadequate in 80%, extremely low birth weight accounted for 43.8%, and very low birth weight for 33.3% of cases. Extremely premature was 53.3%. Average medical discharge was 100 days (60% for more than 60 days). Fourteen patients required ventilatory support (1 patient had no information), with 53.3% more than 28 days. Eleven patients required invasive ventilation, with an average duration of 27 days (± 26.1). Stage 1 ROP was present in 40%, stage 2 in 33.3%, and stage 3 in 26.7%, with 6.7% having plus disease. Photocoagulation was performed in 26.7%, and complete regression occurred in 80%. **Conclusion:** The study identified a significant number of ROP cases among patients, particularly highlighting those without complete prenatal care, with extremely or very low birth weight, and extremely premature infants, with prolonged hospital stays.

Keywords: Retinopathy of Prematurity; Ambulatory Care; Intensive Care, Neonatal.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

brunomaroquio@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Bruno Maroquio de Freitas, Ícaro Pratti Sarmenghi, Priscilla Leite Nunes Schmidt, Patricia Grativol Costa Saraiva, Kátia Cristine Carvalho Pereira.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

13/2/2024

Aprovado:

25/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

Muitos são os avanços recentes no âmbito da Terapia Intensiva Neonatal, que permitem uma maior sobrevivência dos pacientes prematuros, sobretudo os classificados como extremos. Em contrapartida, enfrenta-se também, pelos mesmos motivos, aumento na incidência de sequelas relacionadas à prematuridade¹. Nesse contexto, torna-se importante um acompanhamento especializado desses recém-nascidos após a alta hospitalar, a fim de minimizar o índice de novas internações e das complicações pós-natais, dentre elas a Retinopatia da Prematuridade (ROP).

A implementação de um serviço ambulatorial de referência para acompanhamento das crianças de alto risco egressas das Unidades de Terapia Neonatal (UTIN) permite a identificação precoce dos problemas e sua intervenção adequada, configurando aos pacientes melhores taxas de crescimento e de neurodesenvolvimento. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconiza que o seguimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, iniciado ainda no cenário das Unidades Neonatais e com a primeira consulta de retorno a ser realizada entre 7 e 10 dias após a alta hospitalar¹.

A prematuridade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como nascimento com Idade Gestacional (IG) menor do que 37 semanas². Os pré-termos são subdivididos em tardio (34 a <37 semanas), moderado (IG 32 a < 34 semanas), muito pré-termo (IG 28 a < 32 semanas) e extremo (IG < 28 semanas)³.

A etiologia da ROP é multifatorial e está relacionada, principalmente, à baixa idade gestacional ao nascer, tempo prolongado de oxigenoterapia e baixo peso ao nascer⁴. Sua patogenia ainda não é totalmente conhecida, porém sabe-se que ocorre proliferação vascular anormal na junção entre a retina vascular e avascular, gerando diferentes graus de acometimento, podendo causar até o descolamento completo da retina e, conseqüentemente, perda parcial ou total da visão⁵.

A Classificação Internacional da ROP (ICROP) padroniza a nomenclatura para classificação da retinopatia da prematuridade. Ela foi inicialmente pu-

blicada em 1984, ampliada em 1987 e revisada em 2005. Recentemente, a classificação foi atualizada e está na sua terceira edição (ICROP 3), publicada em outubro de 2021. Esta nova revisão veio devido a preocupações quanto à subjetividade em elementos críticos para a classificação da doença, avanços em exames de imagem oftalmológicos e surgimento de novas terapias farmacológicas⁶.

Além disso, a ICROP 3 define a doença de acordo com a sua gravidade, sendo classificada em estágios de 1 a 5, quanto à sua localização (zonas I, II e III) e se há ou não presença de doença '*plus*' (dilatação arteriolar e tortuosidade venosa), o que indica atividade da doença⁶.

Aqueles pacientes que apresentam vascularização completa da retina devem ser reavaliados em 6 meses. Pacientes com retina com vascularização não completa, com presença de ROP menor que pré-límiar ou retinopatia em regressão, a avaliação deve ser em 2 semanas; pacientes com retina imatura na zona I, a reavaliação deve ser semanal; pacientes com ROP pré-límiar tipo 2, o reexame deve ser em 3 a 7 dias; pacientes com ROP pré-límiar tipo 1 (zona I, qualquer estágio com plus; zona I, estágio 3; zona II, estágio 2 ou 3 com plus) e límiar, o tratamento deve ser instituído em até 72 horas. Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-límiar, ROP completamente regredida^{7,8}.

O avanço das tecnologias médicas e o aperfeiçoamento das técnicas de cuidados neonatais permitem hoje um aumento na sobrevivência dos neonatos prematuros de idades gestacionais cada vez menores, ocasionando em aumento da incidência da ROP. A ROP atualmente é a segunda maior causa de cegueira no país em pacientes pediátricos, perdendo apenas para o glaucoma congênito⁴. Isso justifica a importância do estabelecimento de protocolos de rastreamento desses pacientes, permitindo intervenção precoce e minimizando as sequelas visuais tardias, como baixa visão, miopia, estrabismo ou ambliopia⁹.

Sendo assim, um exame de triagem eficiente da retina, realizado por oftalmologista habilitado e experiente no manuseio de prematuros, é o cerne na identificação e no tratamento desta doença¹⁰. O

exame de mapeamento de retina deve ser realizado entre a 4ª e 6ª semana de vida por oftalmologista habilitado e experiente na avaliação de bebês prematuros. Preenchem critérios para o exame todos aqueles neonatos com peso de nascimento igual ou menor que 1500 g, ou com idade gestacional igual ou menor a 32 semanas¹⁰.

Em 2018, a Academia Americana de Pediatria (AAP) e a Associação Americana de Oftalmologia Pediátrica publicaram uma revisão dos critérios para rastreio de ROP publicada em 2013 por Fier-son et al., a fim de garantir o diagnóstico precoce e evitar que os recém-nascidos sejam submetidos a exames desnecessários¹¹.

O tratamento da retinopatia da prematuridade é indicado nos casos de ROP em qualquer estágio zona I com *plus*, ROP estágio 3 zona I sem *plus* e ROP estágio 2 ou 3 zona II com *plus*⁸. A terapêutica padrão é feita com ablação da retina por fotocoagulação a laser¹², mas estudos tem apontado o uso de injeções intravítreas de agente antifator de crescimento do endotélio vascular também como opção terapêutica¹³.

O presente artigo tem como objetivo descrever o perfil dos pacientes com ROP atendidos no ambulatório de recém-nascidos de alto risco do Hospital Universitário do Espírito Santo, por um ano, de outubro de 2020 e setembro de 2021.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e documental, realizado a partir da coleta de dados de prontuários eletrônicos dos atendimentos ambulatoriais do programa de seguimento de recém-nascidos de risco de um Hospital Universitário no Espírito Santo, de outubro de 2020 a setembro de 2021. O atendimento ambulatorial durante a pandemia da Covid-19 não foi suspenso.

Foi criada uma ficha de coleta de dados dos prontuários eletrônicos, sendo coletados dados referentes à assistência pré-natal, dados maternos, dados da assistência neonatal, diagnósticos, avaliações ambulatoriais, diagnósticos oftalmológicos e exames complementares.

Os dados foram transcritos para planilhas, sendo agregados e uniformizados em um único banco de dados. Foram selecionados todos os pacientes que foram avaliados pela oftalmologia e possuíam diagnóstico de retinopatia, sendo feita análise de frequências. Foram selecionados os pacientes com diagnóstico de ROP para análise de variáveis. As variáveis estudadas foram idade materna, número de gestações anteriores, gestação múltipla, vícios (tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas), diabetes gestacional, hipertensão gestacional, número de consultas de pré-natal (considerado adequado quando pelo menos 6 consultas), escore APGAR no primeiro e quinto minuto de vida, via de parto, necessidade de reanimação neonatal, dados do recém-nascido (sexo, idade gestacional, peso ao nascimento), dados da assistência neonatal na UTIN (assistência ventilatória, tipo de assistência e tempo de internação), além de avaliação do seguimento oftalmológico (classificação da ROP, tratamento e desfecho clínico). O presente trabalho possui autorização pelo comitê de ética, sob número CAAE 57982322.7.0000.5071.

RESULTADOS

Dos 132 pacientes identificados, no período de outubro de 2020 a setembro de 2021, foram identificados 116 prematuros (idade gestacional menor que 37 semanas), sendo 73 pré-terms extremos e muito pré-termo (menores que 32 semanas). Do total, 97 (73,5%) foram submetidos a avaliação oftalmológica na UTIN. Os 35 pacientes restantes (26,5%) não preencheram critérios para solicitação do mapeamento de retina.

Dos 97 pacientes avaliados, foram encontradas alterações oftalmológicas em 16 pacientes (16,5%). Destes foram observados 15 casos (93,7%) de ROP e um caso (6,3%) de vascularização temporal incompleta bilateral. Os dados do presente estudo referem-se aos 15 casos de ROP, que representaram 11,4% do total de pacientes acompanhados no programa de *Follow-up* e 15,5% dos pacientes em seguimento que foram submetidos a mapeamento de retina.

Dados referentes à história gestacional dos pacientes com diagnóstico de ROP, à fundoscopia, encontram-se na Tabela 1. A idade materna média foi de 31 anos (± 7), com mínimo de 17 e máximo de 41 anos. No que se refere às comorbidades maternas avaliadas, observa-se que duas (13,3%) possuíam diagnóstico de Diabetes Mellitus gestacional (DMG) e 13 (86,7%) não, enquanto 1 (6,7%) possuía hipertensão arterial específica da gravidez (DHEG) e 14 (93,3%) não.

Em relação ao número de consultas pré-natais, 3 (20%) fizeram pré-natal adequado com 6 ou mais consultas e 12 (80%) possuíam registro de menos de 6 consultas.

Na Tabela 2 são observados os dados referentes ao parto e assistência neonatal dos pacientes, com dados relacionados à via de parto, escore Apgar do primeiro e quinto minuto, além da necessidade ou não de aplicação do protocolo de reanimação neonatal.

TABELA 1. Dados referentes à história gestacional dos pacientes com ROP assistidos no programa de *Follow-up*

| Variável | | n (%) |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Idade materna | 15 a 19 anos | 2 (13,3) |
| | 20 a 34 anos | 8 (53,3) |
| | 35 ou mais | 4 (26,7) |
| | Não informado | 1 (6,7) |
| Número de gestações | Primigesta | 9 (60,0) |
| | Secundigesta | 3 (20,0) |
| | Três gestações ou mais | 3 (20,0) |
| Gestação múltipla | Sim | 2 (13,3) |
| | Não | 13 (86,7) |
| Vícios ^a | Sim | 3 (20,0) |
| | Não | 10 (66,7) |
| | Não descrito | 2 (13,3) |
| Diabetes gestacional | Sim | 2 (13,3) |
| | Não | 13 (86,7) |
| Hipertensão gestacional | Sim | 1 (6,7) |
| | Não | 14 (93,3) |
| Consultas de pré-natal | Inadequado | 12 (80,0) |
| | Adequado (≥ 6 consultas) | 3 (20,0) |
| Total | | 15 (100) |

^a Tabagismo 2 casos; tabagismo e etilismo 1 caso. Fonte: Os autores, 2023.

TABELA 2. Dados do parto e assistência neonatal dos pacientes com ROP assistidos no programa de *Follow-up*

| Variável | | n (%) |
|------------------------|----------------------------|-----------------|
| Via de parto | Cesáreo | 6 (40,0) |
| | Vaginal | 9 (60,0) |
| Escore APGAR 1º minuto | 1 a 3 | 1 (6,7) |
| | 4 a 6 | 5 (33,3) |
| | 7 a 10 | 7 (46,7) |
| | Não assistido ^a | 2 (13,3) |
| Escore APGAR 5º minuto | 1 a 3 | 0 (0,0) |
| | 4 a 6 | 0 (0,0) |
| | 7 a 10 | 13 (86,7) |
| | Não assistido ^a | 2 (13,3) |
| Reanimação neonatal | Sim | 9 (60,0) |
| | Não | 6 (40,0) |
| Total | | 15 (100) |

^a Partos ocorreram em trânsito, sem assistência por pediatra. Fonte: Os autores, 2023.

A Tabela 3 apresenta os dados do nascimento, da assistência ventilatória e do tempo de internação. Do total, 8 pacientes (53,3%) foram prematuros extremos, 6 (40%) foram muito prematuro e 1 (6,7%) foi pré-termo moderado (com 32 semanas de idade gestacional). Em relação ao peso, 3 (20%) com baixo peso ao nascer (1500 a 2499 g), 5 (33,3%) com muito baixo peso ao nascer (1000 a 1499 g) e 7 (43,8%) extremo baixo peso ao nascer (menores de 999 g). A média do peso de nascimento foi de 1070,6 gramas (± 404), sendo mínimo de 576 gramas e máximo de 1770 gramas.

Quanto à ventilação assistencial, 3 (20,0%) pacientes foram submetidos à Ventilação Pulmonar não Invasiva (VNI) e 11 (73,3%) à Ventilação Pulmonar Invasiva, e um (6,7%) sem informações. Em relação ao tempo de oxigenoterapia, independentemente do tipo, a média foi de 46,5 dias ($\pm 37,1$), com mínimo de 7 dias e máximo de 109 dias. Ao se analisar isoladamente cada tipo de assistência ventilatória, para aqueles que receberam assistência invasiva ($n = 11$), o tempo médio foi de 27 dias ($\pm 26,1$) com mínimo de 12 horas e máximo de 80 dias. Quanto à ventilação não-invasiva ($n=14$) o tempo médio foi de 24,5 dias ($\pm 18,3$) com mínimo de 1 dia e máximo

TABELA 3. Dados do recém-nascido, assistência ventilatória e tempo de internação dos pacientes com ROP assistidos no programa de *Follow-up*

| Variável | | N (%) |
|-----------------------------------|--|-----------------|
| Sexo | Masculino | 7 (46,7) |
| | Feminino | 8 (53,3) |
| Idade gestacional | Pré-termo extremo (<28 semanas) | 8 (53,3) |
| | Muito pré-termo (≥28 a <32 semanas) | 6 (40,0) |
| | Pré-termo moderado (≥32 a <34 semanas) | 1 (6,7) |
| Peso ao nascimento | 500 a 999 g | 7 (43,8) |
| | 1000 a 1499 g | 5 (33,3) |
| | 1500 a 2499 g | 3 (20,0) |
| Assistência ventilatória | Não descrito ^a | 1 (6,7) |
| | Ventilação pulmonar não invasiva | 3 (20,0) |
| | Ventilação pulmonar invasiva | 11 (73,3) |
| Tempo de assistência ventilatória | Não descrito ^a | 1 (6,7) |
| | Até 7 dias | 3 (20,0) |
| | Até 28 dias | 3 (20,0) |
| | Mais que 28 dias | 8 (53,3) |
| Tempo de internação | Até 30 dias | 1 (6,7) |
| | 31 a 60 dias | 5 (33,3) |
| | Mais de 60 dias | 9 (60,0) |
| Total | | 15 (100) |

Legenda: a –Paciente com internação hospitalar em outro serviço, com acompanhamento no programa e resumo de alta sem informações de assistência ventilatória, prematura de 28 semanas. Fonte: Os autores, 2023.

de 60 dias. Uma paciente não foi possível avaliar por falta de dados em relação à assistência ventilatória, por se tratar de uma paciente com assistência neonatal em outro serviço, porém há grande probabilidade de esta ter necessitado de assistência ventilatória, por se tratar de uma paciente muito prematura de 28 semanas de idade gestacional.

Observou-se também que o tempo de internação médio na UTIN foi de 100 dias (±69 dias), com mínimo de 29 e máximo de 242 dias. Destaca-se que 9 pacientes (60%) permaneceram internados por mais de 60 dias.

A Tabela 4 detalha o diagnóstico, classificação e tratamento da ROP e do seguimento oftalmológico ambulatorial.

TABELA 4. Dados relacionados ao acompanhamento, tratamento e seguimento da ROP

| Variável | | n (%) |
|--------------------------|---|-----------------|
| Classificação da ROP | ROP 1 | 6 (40,0) |
| | ROP 2 | 5 (33,3) |
| | ROP 3 | 4 (26,7) |
| Zona | I | 3 (20,0) |
| | II | 8 (53,3) |
| | III | 4 (26,7) |
| Presença de <i>Plus</i> | Sim | 1 (6,7) |
| | Não | 14 (93,7) |
| Tratamento | Fotocoagulação | 4 (26,7) |
| | Conservador | 11 (73,3) |
| Regressão da ROP | Regressão completa | 12 (80,0) |
| | Em regressão na última avaliação | 3 (20,0) |
| | Acompanhamento em serviço de baixa visão ^a | 7 (46,7) |
| Seguimento oftalmológico | Seguimento com oftalmologia geral | 5 (33,3) |
| | Perda de acompanhamento com oftalmologia ^b | 3 (20,0) |
| | Total | 15 (100) |

^a 2 pacientes acompanham no serviço de baixa visão e estrabismo; ^b Dos pacientes com perda de seguimento, um com regressão completa e dois casos em regressão. Fonte: Os autores, 2023.

DISCUSSÃO

Um acompanhamento materno pré-natal completo e adequado permite a intervenção precoce de variadas complicações diagnosticadas ainda no período intrauterino, como a DHEG e DMG, além de possibilitar a redução de fatores e comportamentos nocivos a uma gestação saudável, como o tabagismo e o etilismo⁴. Destaca-se também o papel de uma assistência perinatal eficiente na redução da mortalidade de pacientes prematuros⁴.

No Brasil, a falta de acesso à assistência pré-natais e neonatais básicos está relacionada à alta incidência

de prematuridade, de baixo peso ao nascer e da mortalidade no período neonatal^{14,15}. A prevalência de ROP, dentre os pacientes com indicador para mapeamento, foi de 15,5%, enquanto no Brasil, entre 2006 e 2010, a prevalência variou entre 20% e 62,4%¹⁶.

Dados contidos na Tabela 1 evidenciam maior prevalência de ROP naqueles pacientes que não tiveram o pré-natal adequado. Além disso, sabe-se que maior idade materna favorece o nascimento de crianças prematuras, como mostrou estudo de Torigoe *et al.* em 2005¹⁷.

Com relação à idade gestacional e ao peso de nascimento, tem-se que ambas as variáveis são inversamente proporcionais à frequência dos diagnósticos de ROP. Embora Pinheiro *et al.* tenham demonstrado pouca diferença no que se refere à incidência de retinopatia relacionada a idade gestacional¹⁸, diversos autores já descreveram a influência do aumento da prematuridade no desenvolvimento de ROP¹⁹⁻²¹.

O peso de nascimento, por sua vez, é expressivamente relacionado à maior incidência da doença, como explicitado por *Lala-Gitteau* em seu estudo na França,²⁰ justificando o uso dessa variável como critério para avaliação da doença nos principais guidelines de rastreamento, como o preconizado pela Academia Americana de Pediatria⁸.

Foi demonstrada maior incidência de ROP em gestações múltiplas em comparação com gestações únicas. ROP em estágio ativo ocorreu 1,25 vez mais, e a incidência de doença cicatricial foi três vezes maior entre gêmeos⁴. No presente trabalho dois pacientes (13,3%) eram provenientes de parto gemelar, sendo que ambos não eram irmãos e sim provenientes de mães diferentes.

A análise da Tabela 3 permite notar também uma prevalência discretamente aumentada de ROP nas crianças nascidas de sexo feminino em comparação com o sexo masculino, o que é corroborado por *Florêncio et al.*²² e *Fortes Filho*²³. Entretanto, dados que correlacionam a retinopatia da prematuridade ao sexo ainda são conflitantes²⁴.

O tempo de oxigenoterapia foi inicialmente associado como fator de risco para a doença em 1951 por *Campbell*²⁵. Desde então, inúmeros autores já comprovaram essa importante relação^{17,18,21,24}, corroborada pelos resultados deste estudo.

É importante destacar que apesar de a oxigenoterapia ter riscos envolvidos com a ROP, seu uso é fundamental para a qualidade assistencial ventilatória aos recém-nascidos que necessitam do suporte de oxigênio. Todavia, destaca-se a importância do desenvolvimento de aparelhos que permitiram a monitorização transcutânea da oxigenação, os quais mostraram que ocorre, diariamente, alto grau de flutuação nos níveis de oxigênio oferecidos ao prematuro^{1,4}. Dessa forma, a monitorização contínua e o controle adequado da PaO₂ contribuem para a redução da incidência de ROP. A atual recomendação da manutenção de PaO₂, pela Academia Americana de Pediatria, é entre 45 e 80 mmHg¹.

O tempo de internação dos pacientes prematuros na Unidade de Terapia Intensiva se mostrou diretamente proporcional a incidência de ROP, o que pode ser traduzido como consequência da prematuridade e suas inúmeras complicações inerentes, necessitando de maior período de assistência neonatal.

Embora a literatura sobre tratamento da retinopatia da prematuridade seja muito vasta e bem estabelecida, informações sobre a regressão da doença após tratamento ainda são limitadas e dependem primariamente da experiência do examinador¹².

Dentro do contexto do acompanhamento durante a internação hospitalar, a equipe multiprofissional deve ter uma visão atenta aos diversos fatores de risco relacionados às complicações neonatais. Tendo em base todas as complicações da ROP e suas possíveis causas e fatores relacionados à sua etiologia, deve-se exercer importante trabalho para buscar reduzir o conjunto dos fatores de risco de cada paciente, sendo importante que se estabeleçam protocolos de implementação de padrões de uso e de monitoramento da oxigenoterapia na UTIN, visando menores consequências e ação rápida quando sinais alterados em relação aos pré-estabelecidos¹.

Tendo em vista o contexto brasileiro de carência na assistência pré-natal, a prematuridade e o baixo peso ao nascer se tornam uma realidade cada vez mais presente nos serviços de maternidade e UTIN. Sendo assim, é muito importante o estabelecimento de protocolos de rastreamento de ROP e a garantia da inserção dos pacientes de alto risco em serviços de

referência para acompanhamento e prevenção de cegueira, as quais demonstram resultados animadores no tratamento desta doença¹⁹.

Cabe ressaltar que a revisão de casos deste presente trabalho foi baseada na classificação anterior à ICROP 3, pois o levantamento de dados foi realizado até setembro de 2021⁶. A amostra estudada é pequena pois o estudo contempla apenas um ano de análise de dados. Além disso, destaca-se que o Hospital Universitário do Espírito Santo assiste maternidade de referência para as gestações de alto risco do Estado, o que também pode ter influenciado os resultados.

CONCLUSÃO

A retinopatia da prematuridade é uma doença multifatorial de alta prevalência mundial, responsável por importante causa de cegueira e baixa visão na infância. O estudo identificou número significativo de ROP dentre os pacientes, com destaque para pacientes sem acompanhamento pré-natal, com extremo ou muito baixo peso e prematuros extremos, com grande tempo de internação.

REFERÊNCIAS

1. Silveira RCS et al. Seguimento Ambulatorial do Prematuro de Risco. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia da SBP. 1a ed. – 2012
2. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53. PMID: 560099.
3. Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamento Científico de Neonatologia. Prevenção da prematuridade: uma intervenção da gestão e da assistência. Documento Científico n.2 [Internet]. São Paulo SBP; 2017. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/11/Prevencaodaprematuridade.pdf>
4. Margotto PR. Assistência ao Recém-Nascido de Risco, HMIB/SES/DF, Brasília, 4a Ed., 2021.
5. CF da Costa et al. Protocolo de rastreio oftalmológico em RN prematuro para Retinopatia da Prematuridade. Congresso de Oftalmologia da Universidade de São Paulo. E-poster. Disponível em <<https://jde.iweventos.com.br/upload/trabalhos/sHMxm7nXL7wSYI00UjABxjRtWK5.pdf>>
6. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51-e68. doi:10.1016/j.ophtha.2021.05.031
7. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al.. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2007Sep;70(Arq. Bras. Oftalmol., 2007 70(5)). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2749200700050002819>. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity.
8. Fierson WM; American Academy Of Pediatrics Section On Ophthalmology; American Academy Of Ophthalmology; American Association For Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Association Of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity [published correction appears in *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3)]. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20183061. doi:10.1542/peds.2018-3061
9. Schalijs-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol.* 2000 Sep;84(9):963-7. doi: 10.1136/bjo.84.9.963. PMID: 10966945; PMCID: PMC1723646.
10. Lima MKC, Leite DCF, Lima DRR. Diretrizes de triagem para retinopatia da prematuridade: Revisão de literatura / Screening guidelines for prematurity retinopathy: Literature review. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 Jan. 10 [cited 2023 Feb. 8];4(1):695-70. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22866>
11. Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of Initial Screening Examinations for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):608–612. doi:10.1001/archophth.116.5.608
12. Andersen CC, Phelps DL. Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1999(2):CD001693. doi:10.1002/14651858.CD001693
13. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374
14. Machado KCB, Teixeira LL, Sá FE. Perfil clínico dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um hospital público do Ceará. *Rev. bras. promoç. saúde.* 2008. 21(1):47-54. Disponível em: <http://ojs.unifor.br/index.php/RBPS/article/viewFile/176/2204>
15. Kilsztajn S, Rossbach A, Carmo MSN do, Sugahara GTL. Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2003Jun;37(Rev. Saúde

- Pública, 2003 37(3)). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000300007>
16. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1687-95. doi: 10.2147/OPHTH.S25166.
 17. Torigoe AMS. Retinopatia da prematuridade: incidência, detecção e fatores relacionados. [tese na internet]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 2005. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/345589>
 18. Pinheiro AM, Silva WA da, Bessa CGF, Cunha HM, Ferreira MÂF, Gomes AHB. Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2009Jul;72(Arq. Bras. Oftalmol., 2009 72(4)). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492009000400005>
 19. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:27-32
 20. Lala-Gitteau E, Majzoub S, Saliba E, Pisella PJ. Etude épidémiologique de la rétinopathie du prématuré: les facteurs de risque au CHU de Tours [Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France)]. *J Fr Ophtalmol.* 2007;30(4):366-373. doi:10.1016/s0181-5512(07)89606-9
 21. Bonotto LB, Moreira ATR, Carvalho DS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados - "screening". *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2007Jan;70(Arq. Bras. Oftalmol., 2007 70(1)). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000100011>
 22. Florêncio T, Gifoni A, Cantanhede M, Cardoso G, Lima CG. Retinopatia da prematuridade: da detecção ao tratamento em centro de referência. *Rev Bras Oftalmol* [periódico na internet]. 2003; 62(2):120-5. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/644s/tema06.htm>
 23. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):25-30. doi:10.1038/sj.eye.6702924
 24. Cestari YLF, Lima MAC, Rezende ML, Fonseca LM. Risk factors for retinopathy of prematurity: a systematic review. *Rev bras oftalmol* [Internet]. 2021; 80(Rev. bras.oftalmol., 2021 80(6)). Disponível em: <https://doi.org/10.37039/1982.8551.20210052>
 25. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
- Tratamento e análise de dados. BMF, IPS, PLNS, KCCP. Redação: BMF, IPS. Revisão. BMF, IPS, KCCP, PGCS. Aprovação da versão final: KCCP, PGCS. Supervisão: KCCP, PGCS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), sob o número de CAAE 57982322.7.0000.5071.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Haylton Bassini Junior, 41, apto. 202, Mata da Praia, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29065-440.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: BMF, IPS, PLNS, KCCP. Investigação: BMF, IPS. Metodologia: BMF, IPS, PLNS, KCCP. Coleta de dados: BMF, IPS, PLNS.



Diagnósticos de câncer de endométrio em tempos de pandemia de covid-19

Endometrial cancer diagnoses in times of the covid-19 pandemic

Maria Ingrid Barbosa Passamani^{1,2}, Jacob Henrique da Silva Klippel¹, Lavínya Araujo Callegari¹, Maryane Leal Lopes¹, Neide Aparecida Tosato Boldrini^{1,2}

RESUMO

Introdução: O câncer endometrial (CE) é o sexto mais frequente entre mulheres. No cenário da pandemia COVID-19, houve grave comprometimento do sistema de saúde, contribuindo para diagnósticos mais tardios de CE e interferindo diretamente no prognóstico. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de CE durante a pandemia no serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (Hucam-Ufes). **Métodos:** Foram incluídas pacientes com diagnóstico histológico de CE de janeiro de 2020 a dezembro de 2022. Pacientes com sangramento uterino anormal (SUA) e espessura endometrial (EE) maior ou igual a 12mm foram submetidas a Cureta de Novak (CN); pacientes sem sucesso com a CN, EE abaixo de 12mm ou resultado inconclusivo realizava-se histeroscopia. **Resultados:** De 25 pacientes diagnosticadas com CE, 22 (88%) possuíam SUA e 20 (80%) estavam na pós menopausa. O diagnóstico de CE foi realizado por CN em 12 pacientes (48%), 8 (32%) por histeroscopia e 5 pacientes foram diagnosticadas por achado acidental. A prevalência foi de 21,55% de CE. A média etária, IMC e EE foi, respectivamente, 59,6 anos, 30,5 e 20,9mm. O tempo médio entre o primeiro sintoma e o tratamento foi 12,4 meses, o tempo médio para diagnóstico com CN de 8 meses e histeroscopia, 16,5 meses. O subtipo histológico mais prevalente foi adenocarcinoma endometrióide (32%). **Conclusão:** O SUA, principalmente após a menopausa, deve ser investigado. É provável que o contexto de pandemia pela COVID-19 tenha prejudicado o diagnóstico e tratamento de CE. É importante otimizar as vias de diagnóstico e tratamento do CE visando maior sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Neoplasias do Endométrio; Técnicas de Ablação Endometrial; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer (EC) is the sixth most frequent among women. During the COVID-19 pandemic, there was a severe compromise of the health system, contributing to later diagnoses of EC and directly interfering with the prognosis of patients. **Objectives:** To evaluate the prevalence of EC in pandemic years among patients at the Gynecology Department of the Cassiano Antonio de Moraes University Hospital (Hucam-Ufes). **Methods:** Patients with histological diagnosis of EC from January 2020 to December 2022 were included. Patients with abnormal uterine bleeding (AUB) and endometrial thickness (EE) greater than or equal to 12mm underwent Novak Curettage (NC); unsuccessful patients with NC or EE greater than 12mm or inconclusive results on NC underwent hysteroscopy. **Results:** 25 patients were diagnosed with EC. Among them, 22 (88%) had SUA as their main symptom and 20 (80%) were post-menopausal. CN was diagnosed in 12 patients (48%), and 8 (32%) were diagnosed by hysteroscopy. Ten patients had the diagnosis by incidental finding. The mean age, BMI, and EE were 59.6 years, 30.5, and 20.9 mm, respectively. The mean waiting time from first symptom and treatment was 12.4 months, the mean time to diagnosis with CN was eight months, and with hysteroscopy was 16.5 months. The most prevalent histological subtype was endometrioid adenocarcinoma (32%). **Conclusion:** SUA is a symptom that should be investigated. The pandemic context of COVID-19 has hampered the diagnosis and treatment of EC cases in the country. In this context, optimizing the avenues of suspicion, diagnosis, and treatment of endometrial cancer as early as possible is crucial, aiming at its more significant therapeutic and possibly curative success.

Keywords: Endometrial Neoplasms; Endometrial Ablation Techniques; COVID-19.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

mariaingrid.ap@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Maria Ingrid Barbosa Passamani, Jacob Henrique da Silva Klippel, Lavínya Araujo Callegari, Maryane Leal Lopes, Neide Aparecida Tosato Boldrin.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

11/2/2024

Aprovado:

27/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer do corpo do útero é o sexto mais frequente entre as mulheres. Em 2020, foram estimados cerca de 417 mil novos casos, com taxa de incidência de 8,70 por 100 mil mulheres^{1, 2}. O número de casos aumenta à medida que aumentam os IDH – três quartos dos casos ocorreram em países com IDH alto ou muito alto. As maiores taxas de incidência estimadas foram observadas na América do Norte e na Europa^{1, 2, 3}. Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 1.944 óbitos, e a taxa bruta de mortalidade por câncer de corpo do útero foi de 1,80 por 100 mil mulheres. O câncer uterino pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em mulheres que já se encontram na menopausa⁴.

Com a pandemia pelo vírus da covid-19, houve o comprometimento da dinâmica do sistema de saúde, principalmente, no acesso aos serviços básicos de atendimento. Não só pelo aumento de demanda do serviço, como pelo distanciamento e isolamento social. É evidente que, nesses casos, o atraso no diagnóstico de doenças graves, como o CE, se tornou um grande desafio para as mulheres afetadas, uma vez que, o prognóstico está relacionado com diagnóstico e tratamento precoces. Estima-se que 45% dos métodos de rastreamento, 35% dos diagnósticos e 15% das cirurgias de tratamento de todos os cânceres no Brasil foram reduzidos devido ao impacto da pandemia⁵.

Aproximadamente, 95% das mulheres com diagnóstico de CE possuem algum sinal ou sintoma da doença e a maioria das pacientes manifesta episódios de sangramento uterino anormal (SUA)⁶.

Os principais fatores de risco relacionado ao CE associam-se aos efeitos proliferativos da exposição prolongada do estrogênio, principalmente, quando contínua e sem a oposição progestagênica. Em uma meta-análise de estudos randomizados de terapia hormonal em pacientes na pós-menopausa, o risco aumentado de desenvolver hiperplasia endometrial (com ou sem atipias) foi estatisticamente significativo após 12 meses de uso de estrogênio sem oposição em dose moderada ou alta (odds ratio [OR] 8,4 e 10,7, respectivamente) e após 18 a 24 meses de terapia de baixa dose (OR 2,4)⁷. A

obesidade está associada ao hiperestrogenismo endógeno através da conversão, no tecido adiposo periférico, de androstenediona em estrona e aromatização de andrógenos em estradiol⁸.

Outros fatores que se caracterizam como risco para o CE são o uso de tamoxifeno, tumores secretores de estrogênio, diabetes mellitus, hipertensão arterial crônica, menopausa tardia e menarca precoce, cor branca, hereditariedade, Síndrome de Lynch^{9,10}.

Em 1983, Bokhman descreveu dois tipos clínicos patogênicos de CE sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais comum. O CE tipo 1 é geralmente precedido por hiperplasia endometrial (também denominada neoplasia intraepitelial endometrial [EIN]), geralmente, se apresenta em estágio inicial e tem bom prognóstico. Os CEs tipo 2 representam de 10-20% de todos os CE e compreendem uma variedade de histologias clinicamente agressivas de alto grau¹¹.

O ultrassom transvaginal é um exame não invasivo e de baixo custo, que permite a visualização do endométrio e avaliação de sua espessura. Em pacientes na pós-menopausa, sem reposição hormonal, admite-se valor limite para o endométrio de 4 a 5mm, a depender da referência bibliográfica. O risco de CE é inferior a 1% no caso de espessura menor que 5mm e acima desse limite o risco pode ser de, aproximadamente, 20%¹².

A biópsia endometrial com Cureta de Novak (CN), geralmente, é suficiente como procedimento diagnóstico inicial e pode ser realizada em consultório ambulatorial, mas é mais confiável quando pelo menos 50% do endométrio é afetado pela doença. A sensibilidade para amostragem endometrial é de 90% ou superior¹³.

A histeroscopia, além de um eficaz método propedêutico, permite realização de biópsia direcionada, avaliação do tumor, fornecimento de informações sobre o seu aspecto macroscópico, localização, extensão, e detecta lesões focais de pouca extensão. Porém, esse método requer maior habilidade, é mais caro e invasivo¹⁴.

O sucesso no tratamento do CE está relacionado ao diagnóstico precoce. Por tanto, o objetivo desse estudo é avaliar a incidência de CE nos anos de pandemia entre as pacientes atendidas pelo serviço

de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (Hucam-Ufes). Assim como, estudar o perfil sociodemográfico e clínico das mulheres com CE, descrever os métodos diagnósticos, determinar o tempo de espera das pacientes até o diagnóstico definitivo da doença e descrever o tipo histológico de câncer de endométrio mais prevalente.

MÉTODOS

Este estudo de coorte retrospectiva consiste em uma análise descritiva dos casos de CE acompanhados desde a suspeita diagnóstica com espessamento endometrial e SUA, até o diagnóstico final.

Foram incluídas no estudo as pacientes com diagnóstico histológico de CE com seguimento no Hucam-Ufes nos ambulatórios de ginecologia oncológica, histeroscopia ou pequenas cirurgias de janeiro de 2020 a dezembro de 2022.

A maioria das pacientes foram encaminhadas para o Hucam-Ufes por SUA, onde receberam o diagnóstico de sua doença de acordo com o método mais eficaz para cada quadro clínico. Pacientes com espessura endometrial maior ou igual a 12mm eram, inicialmente, submetidas a CN ambulatorialmente, por ser um método rápido, eficaz e com poucas complicações. Pacientes que não suportaram o procedimento sem anestesia ambulatorialmente ou com espessura endometrial inferior a 12mm ou com biópsias por CN com resultado inconclusivo eram submetidas a histeroscopia em centro cirúrgico.

Pacientes com indicação de histeroscopia eram encaminhadas para ambulatório da especialidade, com necessidade de pré-operatório composto por risco anestésico, exames laboratoriais e exames de imagem. Após pré-operatório completo, seria necessário aguardar agendamento para realização em centro cirúrgico, com tempo de espera que variavam entre 4 meses a 1 ano, e média de 3 dias de internação hospitalar. Durante a pandemia por covid-19 foi observado atraso em todos os processos para realização de pré-operatório, operatório e pós-operatório.

As características clínicas e sociodemográficas foram coletadas através de revisão de prontuário eletrônico. Após a coleta de dados, as informações

foram dispostas em um banco de dados eletrônico. Na estatística descritiva para análise quantitativa utilizou-se média aritmética e percentis, bem como medidas de dispersão – desvio padrão. Quanto às variáveis qualitativas, os dados foram apresentados em forma de tabelas com representação das frequências absolutas e percentuais. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), sob o número de CAAE 30990120.6.0000.5071.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, foram diagnosticadas 25 pacientes com CE. As variáveis clínicas e de diagnóstico das pacientes estão expostas na Tabela 1. As idades das pacientes foram agrupadas em 3 grupos com intervalos de 10 anos em cada.

Viu-se que a idade média ao diagnóstico foi de 59,6 anos (Tabela 2), com desvio padrão de 7,9 anos, sendo que a idade das pacientes variava entre 44 e 74 anos. Do total, 88% possuíam SUA e 80% das pacientes se encontravam na pós-menopausa. O diagnóstico foi ambulatorial por Cureta de Novak em 48% dos casos, 32% por histeroscopia diagnóstica e 20% como achado acidental.

Os diagnósticos por achados acidentais foram através de hysterectomias realizadas por outro diagnóstico ou curetagem, como no caso de uma paciente que possuía o diagnóstico inicial de adenocarcinoma de colo de útero, porém ao realizar a hysterectomia radical para tratamento, o diagnóstico final foi de adenocarcinoma endometrial com invasão de colo uterino e uma paciente com diagnóstico prévio de hiperplasia endometrial com atipias e ao realizar a hysterectomia para tratamento o diagnóstico final foi de adenocarcinoma endometrial.

De 116 pacientes atendidas em nossos ambulatórios de patologia endometrial, 72 realizaram histeroscopia, 39 realizaram Cureta de Novak e foi encontrado 25 casos de CE, 5 delas receberam diagnóstico de CE por achado acidental durante a hysterectomia, com prevalência de 21,55% de CE em nosso serviço entre janeiro de 2020 a dezembro de 2022.

TABELA 1. Análise das variáveis clínicas e de diagnóstico das pacientes diagnosticadas com CE de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 no Hucam-Ufes, n=25

| Variáveis | | N | (%) |
|---|--|-----------|-------------|
| Idade ao diagnóstico | 44 a 54 anos | 4 | 16,00% |
| | 55 a 65 anos | 15 | 60,00% |
| | 66 a 76 anos | 6 | 24,00% |
| Sangramento uterino anormal | Presente | 22 | 88,00% |
| | Ausente | 3 | 12,00% |
| Diagnóstico após a menopausa | Sim | 20 | 80,00% |
| | Não | 5 | 20,00% |
| Método diagnóstico | Histeroscopia | 8 | 32,00% |
| | Histerectomia | 3 | 12,00% |
| | Curetagem | 2 | 8,00% |
| Comorbidades | Cureta de Novak | 12 | 48,00% |
| | Presentes | 20 | 80,00% |
| | Ausentes | 5 | 20,00% |
| | Até 6 meses | 6 | 24,00% |
| Tempo (meses) de início dos sintomas até início do tratamento | > 6 a 12 meses | 2 | 8,00% |
| | >12 meses | 8 | 32,00% |
| | Não descrito | 8 | 32,00% |
| | Assintomática | 1 | 4,00% |
| Tipo histológico | Adenocarcinoma endometrióide | 8 | 32,00% |
| | Carcinoma pouco diferenciado | 5 | 20,00% |
| | Adenocarcinoma endometrial viloglandular | 5 | 20,00% |
| | Sarcoma | 2 | 8,00% |
| Tratamento cirúrgico | Outros | 5 | 20,00% |
| | Realizado | 20 | 80,00% |
| | Não realizado | 5 | 20,00% |
| Tratamento adjuvante ^a | Sim | 10 | 40,00% |
| | Não | 15 | 60,00% |
| Total | | 25 | 100% |

a Quimioterapia, radioterapia e/ou braquiterapia. Fonte: Elaborado pelos autores.

TABELA 2. Análise das variáveis quantitativas das pacientes diagnosticadas com CE de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 no Hucam-Ufes

| Variável | Média (\pm dp) | Mínimo | Máximo |
|--|--------------------|--------|--------|
| Idade ao diagnóstico (anos) | 59,6 (\pm 7,9) | 44 | 74 |
| Espessura endometrial (mm) | 20,9 (\pm 10,6) | 4 | 42,2 |
| Índice de massa corporal ^a (kg/m ²) | 30,5 (\pm 6,9) | 21,48 | 41,0 |
| Tempo de início dos sintomas até início do tratamento ^b (meses) | 12,4 (\pm 14,0) | 1 | 60 |

^a n=7; ^b n=16. Fonte: Elaborado pelos autores.

As comorbidades mais relacionadas foram diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, com apenas cinco pacientes sem comorbidades conhecidas (Tabela 3). O IMC foi mensurado em apenas 7 pacientes e obteve média de 30,5.

O tempo médio de espera desde o primeiro sintoma até o tratamento foi de 12,4 meses (Tabela 2), sendo que o tempo médio para diagnóstico com Cureta de Novak foi de 8 meses (Tabela 4), enquanto a média de espera para o diagnóstico por histeroscopia foi de 16,5 meses. O subtipo histológico mais prevalente foi o adenocarcinoma endometrióide com 32%, seguido pelo carcinoma pouco diferenciado (20%) e o adenocarcinoma endometrial viloglandular (20%).

A histerectomia total com anexectomia bilateral e pesquisa de linfonodo sentinela por via abdominal foi o tratamento inicial para a maioria das pacientes; apenas uma paciente foi candidata a cuidados paliativos por metástases; e outras quatro foram encaminhadas para outro serviço de cirurgia oncológica. Dez pacientes receberam quimioterapia e radioterapia adjuvante para complementar o tratamento.

A espessura endometrial avaliada por ultrassonografia transvaginal (Tabela 2) teve média

foi de 20,9mm com mínimo de 4mm e máximo de 42,2mm, (desvio padrão de 10,6). O IMC médio foi de 30,5, entretanto esse cálculo consta com apenas os dados de 7 pacientes.

DISCUSSÃO

No nosso estudo a idade média de pacientes diagnosticadas com CE foi de 59,6 anos, variando de 44 a 74 anos. Esse resultado está em consonância com a literatura internacional sobre CE, segundo o Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) a incidência de diagnóstico atinge o pico entre as idades de 60 a 70 anos.

O sangramento uterino anormal é o principal sintoma clínico da doença, segundo Clarke MA *et al.*, a prevalência combinada de sangramento pós-menopausa entre pacientes com câncer de endométrio foi de 91% (IC 95% 87-93), independentemente do estágio do tumor⁶. Em nosso estudo, esse sintoma estava presente em 88% das pacientes, sendo 80% na pós-menopausa.

Alguns fatores externos podem estar relacionados ao aumento do risco de surgimento

TABELA 3. Análise das comorbidades clínicas das pacientes diagnosticadas com CE de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 no Hucam-Ufes, n=25

| Comorbidades | Presença | N | (%) |
|--------------------------------|----------|-----------|-------------|
| Diabetes Mellitus | Ausente | 15 | 60,00% |
| | Presente | 10 | 40,00% |
| Hipertensão Arterial Sistêmica | Ausente | 10 | 40,00% |
| | Presente | 15 | 60,00% |
| Total | | 25 | 100% |

Fonte: Elaborado pelos autores.

TABELA 4. Método diagnóstico e sua relação com o tempo de início dos sintomas e início do tratamento de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 no Hucam-Ufes, n=16

| Método diagnóstico | Tempo (meses) do início dos sintomas ao tratamento | | |
|------------------------------|--|--------|--------|
| | Média (\pm dp) | Mínimo | Máximo |
| Histeroscopia ^a | 16,5 (\pm 21,7) | 1 | 60 |
| Curetagem ^b | 8 (\pm 9,9) | 1 | 15 |
| Histerectomia ^b | 18,0 (\pm 8,5) | 12 | 24 |
| Cureta de Novak ^a | 8,0 (\pm 4,5) | 4 | 15 |

a – 6 pacientes; b – 2 pacientes. Fonte: Elaborado pelos autores.

do CE. Nesse sentido, foram analisados os hábitos de vida e comorbidades mais prevalentes entre as pacientes. As comorbidades mais observadas em nosso estudo foram a diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e o IMC >25. Essas comorbidades são relacionadas ao CE como demonstra Furberg AS em um estudo de coorte. Em nossa pesquisa apenas 7 pacientes tiveram seu IMC mensurado, o que demonstra a necessidade de maior atenção a análise e registro nutricional das pacientes ambulatorialmente para posterior associação com consequências clínicas e oncológicas. Em um estudo de caso-controle, os níveis médios de glicose e insulina em jejum foram maiores em pacientes com câncer de endométrio do que em controles saudáveis¹⁵.

O subtipo histológico mais prevalente entre as pacientes foi o Adenocarcinoma Endometrióide com 42,12% que é o tipo histológico mais comum, se enquadra no CE tipo 1, segundo Bokhmann em 1983 e em geral possui bom prognóstico¹⁶.

O tempo médio de espera desde o primeiro sintoma até o momento do diagnóstico histopatológico foi de 11,8 meses, esse intervalo de tempo pode ser consequência de a dificuldade da atenção básica em saúde encaminhar a paciente para o serviço terciário e também, principalmente, ao atraso em acessar o serviço hospitalar durante os anos de pandemia.

Um método para avaliar mais rapidamente as pacientes suspeitas de CE foi mediante a utilização de Cureta de Novak ambulatorialmente, visto que durante a pandemia, por muitos meses, o centro cirúrgico se encontrava aberto apenas pra cirurgias de urgências e oncológicas já com diagnóstico prévio. O que se refletiu no tempo médio para diagnóstico com Cureta de Novak de 7,5 meses enquanto a média de espera para o diagnóstico por histeroscopia em centro cirúrgico foi de 17,2 meses após o primeiro sintoma da doença.

A Cureta de Novak demonstrou sensibilidade e especificidade semelhante a curetagem uterina em centro cirúrgico um estudo longitudinal retrospectivo e comparativo no Hospital Geral de Tacuba do ISSSTE, concluindo que ambos os métodos são igualmente úteis no diagnóstico do CE¹⁷.

Em uma revisão sistemática, Clark et al. relataram que o diagnóstico histeroscópico tem um valor preditivo positivo de 78,5% no diagnóstico de câncer de endométrio e um valor preditivo negativo de 0,6%, o que auxilia a obter uma biópsia endometrial bem direcionada¹⁸.

O ultrassom transvaginal é um exame simples, não invasivo e de baixo custo e neste estudo foi o principal método propedêutico inicial realizado para avaliar a espessura endometrial. O espessamento endometrial foi o principal sinal ultrasonográfico presente entre as pacientes diagnosticadas com CE, sendo a espessura endometrial média encontrada de 23,6mm. Admite-se que em pacientes na pós menopausa, sem reposição hormonal, o valor limite para o endométrio é de 4 a 5 mm, a depender da referência bibliográfica. O espessamento endometrial reflete uma manifestação do CE tipo 1 que geralmente precedido por hiperplasia endometrial⁶.

Uma meta-análise mostrou que quando a espessura endometrial é maior que 5 mm, a incidência de CE, hiperplasia endometrial (HE) e pólipos endometriais aumenta significativamente. É razoável usar a espessura endometrial como teste de triagem para CE e HE em mulheres pós-menopausas assintomáticas¹⁹.

A histerectomia extrafascial total com anexectomia bilateral e pesquisa de linfonodo sentinela por via abdominal foi o tratamento inicial de escolha para a maioria das pacientes. Embora o efeito terapêutico da linfadenectomia não seja claro, é parte integrante do estadiamento abrangente. As vantagens do estadiamento cirúrgico abrangente são uma melhor definição do prognóstico e triagem adequada dos pacientes para terapia adjuvante²⁰.

Nosso estudo possui pontos altos e baixos, como o desenho de coorte retrospectiva, o acompanhamento de pacientes do ambulatório de pequenas cirurgias ginecológicas, oncoginecologia e histeroscopia por quase 3 anos para extração de informações. Como limitações do estudo, encontramos o número de pacientes limitado, inclusive pela dificuldade de acesso ao serviço pela pandemia de covid-19. Também cabe ressaltar a limitação de nosso serviço quanto a indisponibilidade de realização de histeroscopia

ambulatorial, ressaltando a importância da realização do diagnóstico ambulatorial através da Cureta de Novak.

CONCLUSÃO

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência, o perfil clínico, os métodos diagnósticos, o tempo de espera até o diagnóstico e descrever os subtipos histológicos de câncer de endométrio diagnosticados de janeiro de 2020 e a julho de 2022, no HUCAM, um centro de referência para diagnóstico e tratamento de Câncer ginecológico no estado do Espírito Santo. Esses objetivos foram alcançados após consultas médicas, condução do caso para diagnóstico e tratamento e posterior revisão de prontuário.

O número de participantes do estudo foi significativo visto que este estudo foi uma coorte retrospectiva, o CE não é uma doença de alta prevalência e este estudo foi conduzido durante os anos de pandemia.

É possível que a pandemia de covid-19 tenha afetado no tempo de diagnóstico das pacientes e no prognóstico da doença com o diagnóstico tardio.

A ocorrência de sangramento no pós-menopausa é um sintoma que requer uma investigação endometrial. Nosso estudo avalia, no contexto da pandemia de covid-19, a importância da suspeita e do manejo adequado dos quadros de espessamento endometrial e o quanto a proposta de diagnóstico ambulatorial antecipa o diagnóstico para otimizar a assistência relacionada ao câncer de endométrio.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, et al. Cancer Statistics for the Year 2020: an Overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5;149(4).
2. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4;71(3):209-49.
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
5. Ribeiro CM, Correa FM, Migowski A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. *Epidemiol Serv Saúde*. 2022;31(1):e2021405.
6. Clarke MA, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1210.
7. Furness S, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD000402.
8. Mourits M. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5):855-66.
9. Amant F, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005 Aug 1;366(9484):491-505.
10. Cao Z, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2020 Oct 1;123(8):1336-44.
11. Karageorgi S, et al. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2009 Jun 23;126(1):208-16.
12. Gupta S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Sep;17(9):1032-41.
13. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1061-70.
14. Iversen L, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun 1;216(6):580.e1-580.e9.
15. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003 Mar 11;104(6):669-76.
16. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Menopausal Rev*. 2016;(2):63-8.
17. Rodríguez Cerezo CR, Estrada Soria L, Toro Calzada RJ. [Histopathological correlation of biopsy of the endometrium between Novak's catheter and curettage]. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 Sep;68:394-9.
18. Clark TJ, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002 Mar;109(3):313-21.

19. Su D, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Oct;10(10):10840-48.
20. Colombo N, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan 1;27(1):16-41.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), sob o número de CAAE 30990120.6.0000.5071.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Ludwik Macal, Ed. Bradenton, 209, apto. 201, Jardim da Penha, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29060-030.

Crescimento de prematuros com peso ao nascer menor que 1500 gramas em um Hospital Universitário do estado do Espírito Santo

Growth of premature infants with birth weight less than 1500 grams in a University Hospital from Espírito Santo state, Brazil

Ivinny Guimarães Tupy¹, Ícaro Pratti Sarmenghi¹, Talissa Lima Tavares¹, Maria Vitória Poeys Santiago¹, Leticia Alves Vervloet¹, Márcia Mara Corrêa¹, Kátia Cristine Carvalho Pereira¹

RESUMO

Introdução: Diante do constante avanço da assistência neonatal, nota-se a sobrevivência de prematuros com idades gestacionais menores, o que chama atenção para a importância do seguimento como forma de garantir o crescimento e desenvolvimento adequado destes pacientes inseridos na sociedade. **Objetivos:** Descrever o padrão de crescimento de prematuros com peso ao nascer menor que 1500 gramas que foram acompanhadas no ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco em um Hospital Universitário do Espírito Santo. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo e descritivo do crescimento de prematuros com peso ao nascer menor que 1500g que foram avaliados em pelo menos 3 consultas de seguimento ambulatorial, entre outubro de 2020 a setembro de 2021, até os 12 meses de idade corrigida. **Resultados:** Foram avaliados 54 prematuros, com idade gestacional média de 29 semanas, 61,11% do sexo feminino, peso médio ao nascer de 1145,72g, 72,22% AIG. A média do escore Z do peso ao nascimento foi -0,33DP; na alta hospitalar -1,83DP; no período I -1,18DP; período II -0,78DP; período III -0,43DP. Estatura: -0,69DP ao nascimento, -2,08DP na alta, -1,43DP; -0,65DP e -0,43DP nos períodos I, II e III, respectivamente. Quanto ao perímetro cefálico: escore Z ao nascimento -0,25DP; alta -1,84DP; e seguimento -0,98DP; -0,58DP e -0,43DP respectivamente nos períodos I, II e III. **Conclusão:** Aos 12 meses de idade corrigida, a maioria dos prematuros avaliados atingiram valores adequados para as três variáveis antropométricas, com médias de escore Z no período III se assemelhando às médias do nascimento.

Palavras-chave: Recém-Nascido de muito Baixo Peso; Recém-Nascido Prematuro; Cuidados de Seguimento.

ABSTRACT

Introduction: In front of the continuous advancement in neonatal care, there is a noticeable increase in the survival of preterm infants with lower gestational ages. This underscores the importance of follow-up care to ensure the proper growth and development of these patients within society. **Objectives:** To describe the growth patterns of preterm infants with birth weights less than 1500 grams who were monitored at the outpatient follow-up clinic for high-risk newborns at a University Hospital in Espírito Santo. **Methods:** A cross-sectional, retrospective, and descriptive study of the growth of preterm infants with birth weights less than 1500g, who were evaluated in at least 3 outpatient follow-up consultations between October 2020 and September 2021, up to 12 months of corrected age. **Results:** 54 preterm infants were evaluated, with an average gestational age of 29 weeks, 61.11% female, average birth weight of 1145.72g, and 72.22% small for gestational age (SGA). The average Z score for birth weight was -0.33SD; at hospital discharge -1.83SD; in period I -1.18SD; period II -0.78SD; period III -0.43SD. Height: -0.69SD at birth, -2.08SD at discharge, -1.43SD; -0.65SD; and -0.43SD in periods I, II, and III, respectively. Regarding head circumference: Z score at birth -0.25SD; at discharge -1.84SD; and in follow-up -0.98SD; -0.58SD; and -0.43SD in periods I, II, and III, respectively. **Conclusion:** At 12 months of corrected age, the majority of evaluated preterm infants achieved appropriate values for the three anthropometric variables, with Z score averages in period III resembling the birth averages.

Keywords: Infant; Very Low Birth Weight; Infant, Premature; Follow-Up Care.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

ivinnygui208@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Ivinny Guimarães Tupy, Ícaro Pratti Sarmenghi, Talissa Lima Tavares, Maria Vitória Poeys Santiago, Leticia Alves Vervloet, Márcia Mara Corrêa, Kátia Cristine Carvalho Pereira.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

23/1/2024

Aprovado:

12/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

No Brasil, em 2021, os nascimentos prematuros (idade gestacional menor que 37 semanas) corresponderam a 11,35% dos nascidos vivos, sendo que 1,43% nasceram com menos de 1500 gramas (0,78% entre 1000 e 1500 gramas, 0,51% entre 500 e 1000 gramas e 0,14% dos casos foram registrados como menores que 500 gramas)¹.

Com a melhoria contínua do cuidado perinatal e neonatal, nota-se a sobrevivência de bebês prematuros com idades gestacionais cada vez menores. Se há 50 anos, discutia-se a viabilidade de bebês com peso ao nascer menor que 1500g², hoje discute-se a importância do seguimento ambulatorial multidisciplinar para o crescimento e desenvolvimento adequado destes bebês, com melhorias na qualidade de vida e prevenção de morbimortalidade^{2,3,4}.

Quando o nascimento ocorre prematuramente, o crescimento normal fetal (tipicamente mais rápido no terceiro trimestre) é interrompido. Nutrir adequadamente os bebês nascidos prematuros é reconhecidamente um desafio para toda a equipe multidisciplinar^{2,5,6,7}. As diretrizes nutricionais da Academia Americana de Pediatria (AAP) e da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), recomendavam como meta nutricional dos prematuros atingir um crescimento pós-natal semelhante ao crescimento fetal, no entanto, na prática, observou-se que era um objetivo praticamente inalcançável, já que o prematuro está exposto a diversos riscos e eventos adversos após seu nascimento e durante sua internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)^{3,5,7}. A nutrição no prematuro é urgente e deve se instalar o mais precoce possível após o seu nascimento (de forma enteral ou parenteral), levando em consideração sua estabilidade clínica, já que possuem baixo estoque energético e alta demanda metabólica⁶.

Após o nascimento, na primeira semana de vida, ocorre perda ponderal estimada em 10-15%, seguida de um período de estabilização clínica, onde inicia-se uma fase de crescimento lento. Até os 12 meses de idade gestacional corrigida (IGc), ocorre uma fase de aceleração do crescimento (*catch-up*) com aumento do escore Z, inicialmente do períme-

tro cefálico (PC), seguido do peso e comprimento, atingindo uma fase de equilíbrio, onde a velocidade do crescimento será semelhante ao de um bebê nascido a termo⁸. Há controvérsias na literatura quanto à definição de um crescimento ótimo⁹, mas sabe-se que os prematuros podem até triplicar seu peso ao nascer no primeiro trimestre de vida, praticamente duas vezes mais rápido que os bebês nascidos a termo, que dobram seu peso ao nascer entre 4 a 6 meses de vida².

Este estudo tem o objetivo de descrever o padrão de crescimento de prematuros com peso ao nascer menor que 1500 gramas que foram acompanhadas em um ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco (conhecido como Programa de *Follow-up*) do Hospital Universitário do Espírito Santo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, utilizando-se de dados obtidos dos prontuários dos pacientes pediátricos que foram acompanhados no Programa de *Follow-up*, por um período de 12 meses, de outubro de 2020 a setembro de 2021. Este é um programa multiprofissional de extensão da Universidade Federal do Espírito Santo, sendo realizado no Hospital Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM), que possui maternidade referência para gestações de alto risco, UTIN e ambulatório de pediatria e especialidades pediátricas.

Os dados dos pacientes foram coletados a partir do prontuário eletrônico, com informações referentes ao acompanhamento do pré-natal, da assistência ao parto, da assistência no período neonatal durante a internação na UTIN e do seguimento ambulatorial, em seguida uniformizados em planilhas, com análise de frequências e cálculos das variáveis quantitativas. Excluíram-se aqueles pacientes com menos de 3 consultas no seguimento ambulatorial ou com histórico de malformações congênicas graves ao nascer.

Durante o seguimento, foram selecionadas as consultas que se enquadraram nos períodos avaliados, conforme IGc, sendo categorizadas em períodos: período I (de 1 a 3 meses), período II (de 4 a 6 meses) e o período III (de 7 a 12 meses).

No *Follow-up*, as ferramentas de avaliação antropométrica utilizadas durante o período analisado, foram balança digital para pesagem, com capacidade até 15 kg (precisão de 5g), o estadiômetro para aferir o comprimento com limite de 100 cm e intervalo entre medidas de 0,1cm e fita inelástica, com precisão de 0,1cm, para o PC.

O crescimento foi avaliado por análise de escore Z, em desvio-padrão (DP), aplicando-se as curvas de Fenton¹⁰ (para os recém-nascidos com idade gestacional menor que 27 semanas), do Intergrowth-21¹¹ (para os recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual 27 semanas, até as 64 semanas de IGc) e da Organização Mundial de Saúde (a partir de 64 semanas de IGc), conforme caderneta da criança do Ministério da Saúde (MS)¹².

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob número CAAE 57982322.7.0000.5071, número do parecer 5.445.026.

RESULTADOS

No período estudado foram levantados 132 prontuários, 62 destes com peso menor que 1500 gramas, dos quais, 6 pacientes foram excluídos por apresentarem menos que 3 consultas no seguimento ambulatorial e 2 por presença de malformações congênicas graves ao nascer, totalizando 54 pacientes no presente estudo.

Com média da idade materna de 31,1 anos (57,41% situavam-se entre 20 e 34 anos), 44,44% eram tercigestas ou mais e 46,30% com ensino médio completo. O pré-natal foi considerado adequado (6 consultas ou mais) em 29,63%, com uma média de 4,85 consultas para o total. Quanto à gemelaridade, estas ocorreram em 31,48% destas gestações. Negaram prática de etilismo ou tabagismo em 88,89 e 83,33% dos casos, respectivamente. Quanto aos partos, 66,67% foram do tipo cesárea (Tabela 1).

Do total de bebês, 33 (61,11%) eram do sexo feminino e 21 (38,89%) do sexo masculino. Na sala de parto, no 1º minuto de vida, 33,34% obtiveram pontuação de Apgar < 7, já no 5º minuto, apenas 5,56% obtiveram tal pontuação. Metade dos bebês necessitaram de manobras de reanimação neonatal

(42,59% de intubação orotraqueal, 1,85% de reanimação avançada) (Tabela 1).

Conforme a idade gestacional (IG), foi possível classificar 18,5% como prematuros extremos (< 28 semanas), 62,96% como muito prematuros (28 a

TABELA 1. Dados do pré-natal, assistência da sala de parto e nascimento dos prematuros com menos de 1500g do programa de *Follow-up* da Ufes/Hucam

| Variáveis | | n | % |
|--|--------------------------------|----|-------|
| Idade materna | 20 a 34 anos | 31 | 57,41 |
| | 35 ou mais | 20 | 37,04 |
| Escolaridade materna | Ensino médio completo | 25 | 46,30 |
| Número de gestações | Primigesta | 19 | 35,19 |
| | Tercigesta ou mais | 24 | 44,44 |
| Pré-natal | Adequado (6 ou mais consultas) | 16 | 29,63 |
| Gemelaridade | Sim | 17 | 31,48 |
| Etilismo | Sim | 4 | 7,41 |
| Tabagismo | Sim | 7 | 12,96 |
| Tipo de parto | Cesárea | 36 | 66,67 |
| Apgar 1º minuto | 1 a 3 | 3 | 5,56 |
| | 4 a 6 | 15 | 27,78 |
| | 7 a 10 | 34 | 62,96 |
| | Não assistido* | 2 | 3,70 |
| Apgar 5º minuto | 4 a 6 | 3 | 5,56 |
| | 7 a 10 | 49 | 90,74 |
| | Não assistido* | 2 | 3,70 |
| Necessidade de reanimação neonatal | | 25 | 50,00 |
| Intubação orotraqueal na sala de parto | | 23 | 42,59 |
| Reanimação avançada na sala de parto | | 1 | 1,85 |
| Sexo | Feminino | 33 | 61,11 |
| Idade gestacional | 22 a 27+6 semanas | 10 | 18,50 |
| | 28 a 31+6 semanas | 35 | 64,81 |
| | 32 a 33+6 semanas | 7 | 12,96 |
| | 34 a 36+6 semanas | 2 | 3,70 |
| Peso ao nascimento | 500 a 999g | 14 | 25,93 |
| | 1000 a 1499g | 40 | 74,07 |
| Classificação | AIG | 43 | 79,63 |
| | PIG | 11 | 20,37 |
| Peso ao nascimento <P3 | | 8 | 14,81 |

* Partos que aconteceram em trânsito ou de pacientes encaminhados de outro serviço para internação da UTIN/HUCAM. Fonte: Os autores, 2024.

31+6 semanas), 14,81% como prematuros moderados (28 a 31+6 semanas) e 3,7% como prematuros tardios (34 a 36+6 semanas)¹³ com uma média de 29,18 semanas (variando de 22-36 semanas). Quanto ao peso ao nascer, 72,22% muito baixo peso (1000 a 1499g) e 27,77% extremo baixo peso (500 a 999g). Ademais, 79,63% foram adequados para a idade gestacional (AIG), 20,37% pequenos para idade gestacional (PIG) e 14,81% tinham peso ao nascer menor que o percentil 3 (Tabela 1 e 3).

Quanto à assistência neonatal, 88,89% receberam nutrição parenteral (NPT). Diagnosticados 25,93% com displasia broncopulmonar (DBP); 48,15% com sepse (entre precoce, tardia ou ambas); 57,41% com anemia (40,74% receberam transfusão de concentrado de hemácias); 44,44% com hemorragia intracraniana; 90,74% com icterícia; 18,5% com retinopatia da prematuridade e 3,7% com enterocolite necrosante (Tabela 2).

Acerca do suporte ventilatório, 94,5% necessitaram de alguma assistência ventilatória (3,7% não informado), sendo que 59,26% receberam ventilação invasiva (25,93% por mais de 7 dias, com uma média de 350 horas). O tempo de internação variou de 10 a 225 dias, de acordo com a gravidade e evolução clínica de cada paciente, com uma média de 63,05 dias (Tabela 2).

No momento da alta da UTIN, 14,81% recebiam aleitamento materno exclusivo, 44,44% aleitamento misto e 37,04% fórmula infantil de partida (Tabela 2).

No que tange o crescimento, os pacientes foram analisados ao nascimento, no momento da alta hospitalar e no seguimento em 3 períodos, e as médias dos escores Z para peso, estatura e perímetro cefálico (PC) estão demonstradas na Tabela 3 e na Figura 1. A média da antropometria do nascimento (com mínimos e máximos) foi para o peso de 1145,72g (576 - 1494g), com escore Z médio: -0,33 DP (-2,98 - 1,49); para a estatura 36,7cm (29 - 42cm) com escore Z médio: -0,69 DP (-3,99 - 1,41); e para o PC 26,46cm (21,5 - 29,4cm) com escore Z médio: -0,25 DP (-3,46 - 1,35).

Na alta hospitalar, em relação ao nascimento, o escore Z médio do peso decaiu -1,49 DP; o do comprimento -1,39 DP e o do PC -1,59 DP. No período I, em relação à alta hospitalar, o escore Z médio do peso ascendeu +0,64 DP; o do comprimento +0,65

TABELA 2. Dados referentes à assistência neonatal dos prematuros com menos de 1500g do programa de *Follow-up* da Ufes/Hucam

| Variáveis | n | % |
|---|----|-------|
| Nutrição parenteral | 48 | 88,89 |
| Displasia broncopulmonar | 14 | 25,93 |
| Sepse | | |
| Precoce e tardia | 6 | 11,11 |
| Precoce (<7 dias) | 12 | 22,22 |
| Tardia (≥7 dias) | 8 | 14,81 |
| Anemia | 31 | 57,41 |
| Transfusão de concentrado de hemácias | 22 | 40,74 |
| Hemorragia intracraniana | 24 | 44,44 |
| Icterícia | 49 | 90,74 |
| Retinopatia da prematuridade | 10 | 18,50 |
| Enterocolite necrosante | 2 | 3,70 |
| Necessidade de assistência ventilatória | 51 | 94,5 |
| Necessidade de ventilação invasiva | 32 | 59,26 |
| Ventilação invasiva >7 dias | 14 | 25,93 |
| Tempo de internação UTIN ^a | | |
| >60 dias | 21 | 38,89 |
| 31 a 60 dias | 27 | 50,00 |
| Dieta de alta | | |
| Aleitamento misto | 24 | 44,44 |
| Aleitamento exclusivo | 8 | 14,81 |
| Fórmula infantil | 20 | 37,04 |

^a Unidade de terapia intensiva neonatal. Fonte: Os autores, 2024.

DP e o do PC +0,86 DP. No período II em relação ao período I, o Z score médio do peso e do PC ascenderam +0,4 DP e do comprimento +0,78 DP. No período III, em relação ao período II, o Z score médio do peso ascendeu +0,35 DP; o do comprimento +0,22 DP e o do PC +0,15 DP.

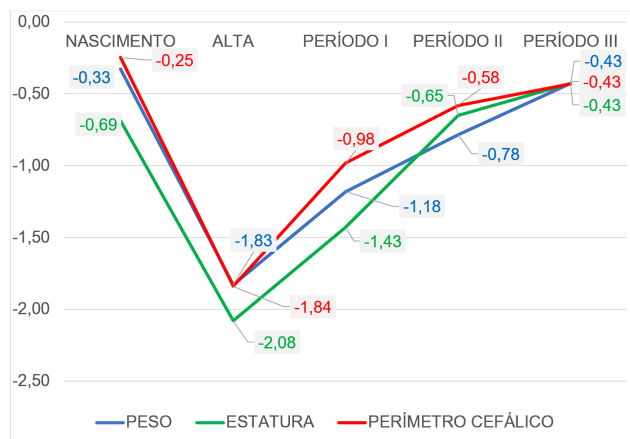
Observou-se queda acentuada nas médias de escore Z das três variáveis antropométricas no momento da alta hospitalar em relação ao nascimento (mais importante do peso e do PC), com aumento progressivo até o final dos 12 meses de idade corrigida, com maior ganho de peso e PC no período I (da alta até 3 meses de IGc) e de comprimento nos períodos I e II (da alta até 6 meses de IGc) e com as médias de escore Z das três variáveis antropométricas do Período III se assemelhando às do nascimento.

Tabela 3. Variáveis quantitativas relacionadas aos dados perinatais, neonatais e do seguimento ambulatorial dos prematuros com menos de 1500g do programa de *Follow-up* da Ufes/Hucam

| Variáveis | Média | Mínimo | Máximo | DP |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Nascimento (n=54) | | | | |
| Idade gestacional ^a | 29 | 22 | 36 | 2,50 |
| Idade materna (anos) | 31,10 | 14 | 42 | 6,62 |
| Consultas pré-natal | 4,85 | 2 | 12 | 2,10 |
| Peso (gramas) | 1145,7 | 576 | 1494 | 253,83 |
| Estatura (centímetros) | 36,70 | 29 | 42 | 2,95 |
| PC (centímetros) | 26,46 | 21,5 | 29,4 | 1,93 |
| Escore Z peso | -0,33 | -2,98 | 1,49 | 1,14 |
| Escore Z estatura | -0,69 | -3,99 | 1,41 | 1,06 |
| Escore Z PC | -0,25 | -3,46 | 1,35 | 0,91 |
| Assistência neonatal | | | | |
| Ventilação invasiva (horas) (n=32) | 350,03 | 5 | | 467,67 |
| Ventilação não invasiva (horas) (n=50) | 472,32 | 72 | 1320 | 369,70 |
| Tempo de internação total (dias) (n=54) | 63,05 | 10 | 225 | 37,61 |
| Alta hospitalar (n=51)* | | | | |
| Escore Z peso | -1,82 | -5,00 | 1,80 | 1,52 |
| Escore Z estatura | -2,08 | -7,50 | 1,40 | 2,03 |
| Escore Z PC | -1,84 | -6,30 | 1,10 | 1,70 |
| Período I (até 3 meses de idade gestacional corrigida) (n=52) | | | | |
| Escore Z peso | -1,18 | -4,80 | 2,30 | 1,59 |
| Escore Z estatura | -1,43 | -5,00 | 1,70 | 1,80 |
| Escore Z PC | -0,98 | -5,20 | 1,80 | 1,65 |
| Período II (4 a 6 meses de idade gestacional corrigida) (n=41) | | | | |
| Escore Z peso | -0,78 | -4,30 | 3,10 | 1,58 |
| Escore Z estatura | -0,65 | -4,40 | 2,30 | 1,51 |
| Escore Z PC | -0,58 | -3,00 | 1,90 | 1,28 |
| Período III (7 a 12 meses de idade gestacional corrigida) (n=36) | | | | |
| Escore Z peso | -0,43 | -3,40 | 1,80 | 1,45 |
| Escore Z estatura | -0,43 | -3,20 | 2,10 | 1,45 |
| Escore Z PC | -0,43 | -2,90 | 2,30 | 1,32 |

a – número de semanas de idade gestacional completas ao nascimento (calculada a partir da primeira ultrassonografia obstétrica realizada no primeiro trimestre ou pelos Métodos Capurro ou New Ballard nos casos em que esta não foi realizada); PC – perímetro cefálico. * Dados não descritos no resumo de alta de 3 pacientes. Fonte: Os autores, 2024.

FIGURA 1. Representação gráfica do escore Z das variáveis antropométricas peso, estatura e perímetro cefálico do nascimento até 12 meses de idade corrigida dos prematuros com menos de 1500 gramas em acompanhamento de *Follow-up Ufes/Hucam*



Fonte: Os autores, 2024.

DISCUSSÃO

Na nossa análise, destaca-se a baixa taxa de pré-natal adequado, menos de um terço realizou o mínimo de 6 consultas preconizado pela Organização Mundial da Saúde¹⁴, o que pode ser justificado pelo nascimento muito prematuro (mais de 80% da amostra nasceu com menos de 32 semanas de IG).

Não raro, o tempo de internação na UTIN é prolongado. Em nosso serviço a média foi de aproximadamente 2 meses, variando de 10 a 225 dias, relacionado ao estado clínico de cada bebê. Apesar de todos os esforços para nutrir adequadamente estes bebês, o déficit energético proteico durante a internação é bastante comum⁷. Em nosso estudo, foram diagnosticadas algumas comorbidades que podem ter influenciado no padrão de crescimento dos bebês, como quase 26% de taxa de DBP. Em uma coorte com 70 prematuros realizada no interior de São Paulo, os pacientes com DBP não conseguiram atingir a faixa de normalidade do peso até o 2º ano de vida, um efeito indireto da DBP devido aumento da morbidade e do número de reinternações¹⁵. Os prematuros, especialmente aqueles com peso ao nascer menor que 1500 gramas, possuem risco elevado de falha do crescimento. Após o nascimento encontram-se suscetíveis às diversas complicações associadas à prematuridade^{7,15,16}.

No presente estudo, quase 60% dos bebês receberam alta em aleitamento materno (AM), porém apenas 14,81% em AM exclusivo. O leite materno é considerado o padrão ouro para nutrição dos prematuros e cabe a equipe multidisciplinar estimular a lactação, orientando métodos de ordenha, estimulando a posição canguru e oferecendo suporte físico e emocional para que o binômio mãe-bebê obtenha sucesso na amamentação antes e após alta hospitalar^{2, 17}. Ademais, o leite humano está associado à melhora do desenvolvimento neurológico e melhor tolerância alimentar em comparação com as fórmulas infantis, o que pode reduzir o tempo de nutrição parenteral e de internação^{18,19}.

Este estudo observou importante queda das médias de escore Z das três variáveis antropométricas no momento da alta hospitalar. A média de escore Z do peso decaiu -1,6 DP no momento da alta hospitalar em relação ao nascimento, semelhante aos resultados de outros estudos nacionais com decréscimo de aproximadamente -2,0 DP para o mesmo parâmetro^{8,20}. Em relação ao PC, a queda do escore Z até a alta foi de -1,71 DP, mais acentuada em comparação com estudo realizado na região Nordeste do país, onde o decréscimo foi de -0,5 DP desde o nascimento até 40 semanas de IGc²⁰. Em contrapartida, um estudo nacional com 570 recém-nascidos com peso ao nascer < 1500g, realizado no Rio de Janeiro, observou ascensão da média do escore Z do PC do nascimento para a alta hospitalar²¹. Semelhante a algumas análises nacionais e internacionais^{8, 15, 20, 22, 23}, a recuperação do crescimento do PC foi mais rápida, dado importante, visto que o crescimento adequado do PC está relacionado a melhor neurodesenvolvimento. Em relação ao comprimento, o escore Z médio em nosso estudo apresentou queda de -0,74 DP, menor do que a queda observada por Rover⁸ e Santiago²⁰, que chegou a queda de -1,5 DP. Finalmente, as médias de escore Z do Período III assemelharam-se às do nascimento, de forma símile ao encontrado por Rover et al.⁸, Santiago et al.²⁰, Rugolo et al.¹⁵ e Goulart et al.²⁴. A queda substancial dos escore Z para todos os índices antropométricos após o nascimento é um problema frequente e universal dos prematuros com peso ao nascer menor que 1500g, variando para mais ou para menos de acordo com condições demográficas

e comorbidades apresentadas no período neonatal¹⁸

15, 20, 22, 23, 24, 25

Uma limitação do nosso estudo foi a avaliação do crescimento somente até os 12 meses de IGc, já que alguns prematuros podem apresentar adequação da antropometria mais tardiamente que outros¹⁵. Outra limitação importante foi a perda de seguimento ou menor número de consultas de alguns prematuros (cerca de 30% a menos no período III em relação ao período I), o que pode ser explicado pelo fato de que, no período analisado, o país encontrava-se no auge da pandemia do COVID-19, que exigiu políticas de confinamento e restrição de atendimentos.

CONCLUSÃO

Aos 12 meses de IGc, a grande maioria dos prematuros avaliados neste estudo alcançaram valores adequados para as três variáveis antropométricas, com média de escore Z no período de 7 a 12 meses de IGc se assemelhando às médias do nascimento, o que vai de encontro ao padrão de crescimento do prematuro descrito na literatura. Existem muitos estudos brasileiros que analisaram o crescimento do prematuro, porém não identificamos nenhuma publicação recente do estado do Espírito Santo, além de não existir uma sistematização para o seguimento de prematuros de risco no estado, o que contribuiria para aplicação de boas práticas e melhorias na assistência neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>. Accessed January 2, 2024.
2. Koletzko B, Li Z. Feeding after Discharge. In: Koletzko B, Cheah FC, Domellöf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants*. Switzerland: Karger; 2021. p. 325-39.
3. Kuo DZ, Lyle RE, Casey PH, Stille CJ. Care System Redesign for Preterm Children After Discharge From the NICU. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4):e20162969. doi: 10.1542/peds.2016-2969. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28250024.
4. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Latulippe ME, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker MH, van der Beek EM, van Buuren S, Fewtrell M. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015 Oct;104(10):974-86. doi: 10.1111/apa.13128. PMID: 26179961; PMCID: PMC5054880.
5. Cordova EG, Belfort MB. Updates on Assessment and Monitoring of the Postnatal Growth of Preterm Infants. *Neoreviews*. 2020 Feb;21(2):e98-e108. doi: 10.1542/neo.21-2-e98. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32005720.
6. Embleton ND. Fifteen-minute consultation: ABCDE approach to nutritional assessment in preterm infants. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022 Oct;107(5):314-9. doi: 10.1136/archdischild-2020-320928. Epub 2021 May 21. PMID: 34021008.
7. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2):e20172467. doi: 10.1542/peds.2017-2467. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301912.
8. Rover MDMS, et al. Crescimento de prematuros de muito baixo peso até os 12 meses de idade corrigida. *Rev Crescimento Desenvol Humano*. 2015;3:351.
9. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*. 2012 Apr 5;2(2):e000834. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000834.
10. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. PMID: 23601190; PMCID: PMC3637477.
11. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, Altman DG, Victora C, Noble JA, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Lambert A, Papageorgiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015 Nov;3(11):e681-91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1. PMID: 26475015.
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006 Apr;450:76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x. PMID: 16817681.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. *Guidelines for perinatal care*. 8th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
15. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Rugolo Junior A, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos pri-

meiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatr.* 2007 Jun;25(2):142-9. doi: 10.1590/S0103-05822007000200008.

16. Oliveira MG, Silveira RC, Procianny RS. Growth of very low birth weight infants at 12 months corrected age in southern Brazil. *J Trop Pediatr.* 2008 Feb;54(1):36-42. doi: 10.1093/tropej/fmm103. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18156645.
17. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Método canguru: diretrizes do cuidado – 1ª ed. revisada – [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_canguru_diretrizes_cuidado_revisada.pdf.
18. Lawrence & Lawrence, E. AL. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2022.
19. Young A, Beattie RM, Johnson MJ. Optimising growth in very preterm infants: reviewing the evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Jan;108(1):2-9. doi: 10.1136/archdis-child-2021-322892. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35228320.
20. Santiago ACT et al. Perfil de crescimento de recém-nascidos prematuros menores de 32 semanas no primeiro ano de vida. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2014 Sep-Dec;13(3 – especial):269-73.
21. Lima PA, Carvalho Md, Costa AC, Moreira ME. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2014 Jan-Feb;90(1):22-7. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.05.007. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24156833.
22. Michaelis IA, Krägeloh-Mann I, Mazinu M, Jordaan E. Growth of a cohort of very low birth weight and preterm infants born at a single tertiary health care center in South Africa. *Front Pediatr.* 2023 Jan 18;10:1075645. doi: 10.3389/fped.2022.1075645.
23. Cockerill J, Uthaya S, Doré CJ, Modi N. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 May;91(3):F184-7. doi: 10.1136/adc.2005.077818. Epub 2006 Jan 12. PMID: 16410256; PMCID: PMC2672692.
24. Goulart AL et al. Impacto dos fatores perinatais nos déficits de crescimento de prematuros. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(3):272-279.
25. Rover MMS, Viera CS, Silveira RC, Guimarães ATB, Grassioli S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2016 May;92(3):307-13. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.09.006.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), sob o número de CAAE 57982322.7.0000.5071, parecer 5.445.026.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Jahira dos Santos Rodrigues, 140, apto. 102, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29060-160.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: IGT, IPS, MMC, TL T, KCCP. Investigação: IGT, IPS, KCCP. Metodologia: IPS, PLNS, LAV, KCCP. Coleta de dados: IGT, IPS, MMC, TLT, MVPS. Tratamento e análise de dados: IGT, IPS, LAV, MMC. Redação: IGT, IPS, KCCP. Revisão: IGT, IPS, KCCP. Aprovação da versão final: KCCP. Supervisão: KCCP.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Estudo descritivo epidemiológico e impacto na saúde mental e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia de um Centro de Reumatologia

Descriptive epidemiological study and impact on mental health and quality of life in patients with fibromyalgia at a Rheumatology Center

Carlos Alberto Marques Arêdes¹, Claudia Correa Ribeiro¹, Midyan Ferreira Suhel², Bruna Bolzani Ribeiro², Carla Vasconcelos Caspar Andrade¹, Ketty Lysie Libardi Lira Machado¹, Marcelo Cruz Resende³, Vinícius de Macedo Possamai⁴, Eduardo dos Santos Paiva⁵, Maria Bernadete R. de O. Gavi¹

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES Brasil.

² Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES Brasil.

³ Secretaria de Saúde de Campo Grande. Campo Grande/MS, Brasil.

⁴ Hospital Universitário da Universidade Federal Mato Grosso do Sul. Campo Grande/MS, Brasil.

⁵ Hospital Universitário da Universidade Federal Paraná. Curitiba/PR, Brasil.

Correspondência:

mbernadetegavi@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 C. A. M. Arêdes, C. Ribeiro, M. F. Suhel, B. B. Ribeiro, C. V. C. Andrade, K. L. L. L. Machado, M. C. Resende, V. de M. Possamai, E. dos S. Paiva, M. B. R. de O. Gavi.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

7/2/2024

Aprovado:

7/4/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: A Fibromialgia (FM) é uma síndrome crônica associada a fadiga, distúrbios do sono, do humor, cognitivos e dor musculoesquelética generalizada. **Objetivos:** Avaliar o perfil clínico de uma amostra de pacientes com FM, analisar os tratamentos mais utilizados e o impacto desta síndrome por meio de escalas específicas. **Métodos:** Estudo descritivo com base em dados de registros do Projeto Epifibro 2.0 de pacientes atendidos em ambulatório de um Serviço de Reumatologia, que preencheram os Critérios de Diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia de 2010 para FM. A coleta dos dados foi realizada através da aplicação de questionários do Projeto Epifibro 2.0 com dados epidemiológicos e escores específicos para avaliação do impacto da FM nos pacientes do ambulatório de dor de um serviço de Reumatologia. Os dados foram armazenados em uma planilha do Excel e analisados por meio do programa SPSS 20.0. **Resultados:** Foram avaliados 69 pacientes, com média de idade de 58,27±9,62 anos e predomínio do sexo feminino com 94,2%. Observou-se que 59,4% dos pacientes tinham mais de 10 anos de diagnóstico, 92,8% estudaram até o ensino médio completo e 86,7% tinham renda familiar maior que 3 salários. As medicações mais prescritas foram pregabalina e fluoxetina e o tratamento não farmacológico mais indicado foi o exercício aeróbico. As médias dos questionários PDS, FIQR, GAD-7, PHQ-9 foram de moderadas a graves. **Conclusão:** Os pacientes analisados apresentaram doença de longa duração e o tratamento mais prescrito foi o farmacológico associado a exercícios aeróbicos. Os questionários demonstraram uma população com impacto moderado à grave na saúde mental e qualidade de vida.

Palavras-chave: Fibromialgia; Epidemiologia; Qualidade de Vida; Base de Dados.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome associated with fatigue, sleep, mood and cognitive disorders and generalized musculoskeletal pain. **Objectives:** Evaluate the clinical profile of a sample of patients with FM, analyze the most used treatments and the impact of this syndrome through specific scales. **Methods:** Descriptive study based on data from records from the Epifibro 2.0 Project of patients treated in an outpatient clinic of a Rheumatology Service, who met the American College of Rheumatology Diagnostic Criteria of 2010 for FM. Data collection was carried out through the application of questionnaires from the Epifibro 2.0 Project with epidemiological data and specific scores to evaluate the impact of FM on patients in the pain outpatient clinic of a Rheumatology service. The data were stored in an Excel spreadsheet and analyzed using the SPSS 20.0 program. **Results:** 69 patients were evaluated, with a mean age of 58.27 ± 9.62 years and a predominance of females at 94.2%. It was observed that 59.4% of patients had been diagnosed for more than 10 years, 92.8% had completed high school and 86.7% had a family income greater than 3 minimum wages. The most prescribed medications were pregabalin and fluoxetine, whereas the most recommended non-pharmacological treatments were aerobic exercises. The means of the PDS, FIQR, GAD-7, PHQ-9 questionnaires were moderate to severe. **Conclusion:** The patients analyzed had long-lasting illness and the most prescribed treatment was pharmacological treatment associated with aerobic exercise. The questionnaires demonstrated a population with moderate to severe impact on mental health and quality of life.

Keywords: Fibromyalgia; Epidemiology; Quality of life; Database.

INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome complexa, crônica, caracterizada por fadiga, dor musculoesquelética difusa, distúrbios do sono, cognitivos e do humor, podendo ainda estar associada à irritação intestinal e migrânea¹. Chama-se a FM de síndrome porque a associação de sinais e sintomas que os pacientes apresentam se repetem com maior frequência do que o esperado pelo acaso¹⁻⁴. É uma síndrome prevalente, sendo uma importante causa de dor musculoesquelética e de afastamento do trabalho⁵. Na população mundial, estima-se que a prevalência da FM seja de 0,7 a 5%, enquanto que no Brasil a prevalência é estimada em 2,5%^{1,4,6}. Ao analisar os pacientes dos ambulatórios de reumatologia geral, este número pode chegar a 10%. O acometimento é maior em mulheres com uma proporção aproximada de 8:1, quando utilizados os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)^{1,2}. A idade de maior incidência é descrita entre 30 a 50 anos⁷. Estudos epidemiológicos observaram maior associação de FM com doenças crônicas do que na população geral¹.

Como a etiopatogenia da FM é complexa e não existe marcador para estabelecer o diagnóstico definitivo, foi necessária a elaboração de critérios para estudos epidemiológicos e terapêuticos¹⁻⁴. Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR 1990) publicou “critérios para classificação desta síndrome”⁶, nos quais a combinação de dor generalizada em combinação com sensibilidade em 11 ou mais dos 18 pontos dolorosos especificados (os *tender points*), podem proporcionar sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,1%, para a classificação da síndrome da FM^{6,7}. Os *tender points* relacionam-se com avaliação global da gravidade das manifestações clínicas, da fadiga, do distúrbio do sono, da depressão e da ansiedade⁵. Em 2010, o ACR realizou revisão nos critérios ACR 1990 e apresentou os Critérios Diagnósticos Preliminares para a Fibromialgia (ACR 2010). Estes, por sua vez, aboliram a contagem de pontos sensíveis e deram ênfase na associação entre fadiga, distúrbios do sono, distúrbios cognitivos, sintomas somáticos e dor crônica generalizada⁸. Em 2011, os critérios foram modificados com inclusão do item “Sintomas Somáticos” e, em 2016, foi realizada uma nova revisão

na qual foram corrigidos alguns aspectos: a dor difusa voltou a ser critério obrigatório sem a necessidade de excluir outras enfermidades para diagnóstico de FM⁹. Além disso, houve orientação quanto à inclusão do Índice de Dor Generalizada (IDG) e a Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS). O IDG é calculado somando-se um ponto para cada uma de 19 áreas nas quais o paciente refere dor. Já a EGS varia de 0 a 12 pontos e avalia a gravidade de fadiga, de sono não reparador, de dificuldade de concentração e de memória, além dos sintomas somáticos. Segundo os critérios do ACR de 2010, o diagnóstico de FM é feito com IDG ≥ 7 e EGS ≥ 5 , ou com IDG 3 a 6 e EGS ≥ 9 , sendo que os sintomas devem estar presentes de forma semelhante há pelo menos 3 meses e o paciente não deve ter nenhuma outra condição que justifique a causa da dor^{1,7-9}.

Com a soma das pontuações do IDG (19 pontos) e da EGS (12 pontos), criou-se um escore com variação de 0 a 31 pontos⁵. Esta variação é nomeada *Polysymptomatic Distress Scale* (PDS), sendo traduzida para o português como Escore de Gravidade da FM. O PDS apresenta boa correlação com variáveis como depressão, ansiedade, dor, qualidade de vida, funcionalidade, dificuldades financeiras e desempenho de papel social^{4,5}.

De uma maneira geral, cerca de 90% dos pacientes com FM apresentam manifestações satélites da doença como síndrome da fadiga crônica (50%), distúrbios funcionais intestinais (40%), cistite intersticial (12%), dor pélvica crônica (5%), cefaleia (53%), disfunção da articulação temporomandibular (75%) e síndrome das pernas inquietas (15%). É importante o reconhecimento e o tratamento dessas manifestações, visto que estas condições podem acrescentar sofrimento e agravamento do quadro clínico principal¹.

Em 2010 foi criado o Projeto Epifibro pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (Estudo Epidemiológico da Fibromialgia no Brasil), que avaliou de maneira multicêntrica 810 pacientes com fibromialgia em vários centros de referência e foi finalizado em 2015¹³. Posteriormente, um novo estudo, Epifibro 2.0, atualizou os questionários de pesquisa com os objetivos de continuar a avaliação sobre a epidemiologia da FM, suas comorbidades e analisar de uma maneira mais ampla as condutas farmacoló-

gicas e não farmacológicas adotadas. Assim, foram acrescentados os seguintes questionários: de impacto da FM (FIQR)⁴, questionário sobre a saúde do paciente-9 (PHQ-9)¹³ e de Desordem de Ansiedade Generalizada (GAD 7). Nosso Centro faz parte do Projeto Epifibro 2.0 e nossa análise se baseou na utilização de dados com formulários e questionários específicos do protocolo desse Projeto.

Dessa forma, um maior número de estudos com avaliação mais ampla e um maior número de variáveis em populações distintas, pode proporcionar uma análise mais abrangente e ao mesmo tempo individualizada.

Os objetivos deste estudo foram: avaliar o perfil epidemiológico da FM e as comorbidades associadas mais frequentes nos pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM/UFES); estudar o impacto desta condição na qualidade de vida dos pacientes, utilizando escores específicos; e avaliar as terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas.

MÉTODOS

Estudo descritivo com base em dados de registros do Projeto Epifibro 2.0 de pacientes atendidos em ambulatório de Dor Musculoesquelética do Serviço de Reumatologia do HUCAM, que preencheram os Critérios ACR 1990 (baseado na palpação de pontos dolorosos) e 2010 modificados (baseado na aplicação de questionários). Os pacientes foram convidados a responder questionários padronizados do Projeto Epifibro 2.0 e todos que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCAM (CAAE: 53711816.4.2013.5071).

Os médicos que coordenaram os atendimentos foram cadastrados no site do Epifibro e os pacientes participantes foram avaliados uma única vez. No questionário foram avaliados diversos dados epidemiológicos, como o local geográfico de atendimento, sexo, idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, recebimento de auxílio-doença, situação profissional e tempo de dor.

Como requisito para participarem do estudo, os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão de FM pelo ACR 2010, sendo estes dados avaliados pelo Índice de Dor Generalizada (IDG) e pela Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS). Nesta mesma ficha, os participantes foram avaliados por meio do Questionário de Impacto da Fibromialgia Revisada (FIQR), do Questionário de Desordem de Ansiedade Generalizada (GAD7), do Questionário sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9), além de serem analisados os tratamentos farmacológicos, não farmacológicos e as comorbidades associadas.

Para comparação e associação das informações foram utilizados testes não-paramétricos. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos no caso de 2 categorias. Para comparação de 3 ou mais categorias foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. Testes bilaterais foram realizados usando nível de significância igual a 5%. Outro método utilizado foi a análise de correlação entre um grupo de variáveis. O coeficiente de correlação de Spearman quantificou a intensidade da associação linear existente entre as variáveis, e a partir do teste verificou-se a significância dessa associação. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para análise dos dados foi utilizado o programa *IBM SPSS Statistics 20.0*.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 69 pacientes com diagnóstico de FM, atendidos no Ambulatório de Reumatologia do HUCAM. Destes pacientes 94,2% (n=65) eram do sexo feminino, com média de idade de 58,27 ±9,62 anos. Observou-se que 59,4% (n=41) dos pacientes tinham mais de 10 anos de diagnóstico e 53,6% (n=37) eram casados. Quanto à escolaridade, 34,8% (n=24) completaram ensino médio, 2,9% (n=2) tinham curso superior incompleto, 4,3% (n=3) completaram o curso superior e 1,4% (n=1) concluíram a pós-graduação. Cerca de 90% tinham renda familiar de até 3 salários-mínimos e 36,2% estavam desempregados ou responderam que eram trabalhadores do lar, sem renda formal. As características epidemiológicas e socioculturais dos pacientes estão na Tabela 1.

TABELA 1. Perfil clínico dos pacientes com fibromialgia

| Variável / Categoria | Resposta | N | N% |
|-----------------------------|---------------------------------|----|--------|
| Diagnóstico de fibromialgia | Sim | 69 | 100,0% |
| Dor por mais de 3 meses | Sim | 69 | 100,0% |
| Tipo de atendimento | Primeiro | 4 | 5,8% |
| | Seguimento | 65 | 94,2% |
| Há quanto tempo tem dor | 03 a 05 anos | 6 | 8,7% |
| | 05 a 10 anos | 21 | 30,4% |
| | >10 anos | 41 | 59,4% |
| | Nulo | 1 | 1,4% |
| Setor de atendimento | Público | 69 | 100% |
| | Privado | 0 | 0% |
| Sexo | Feminino | 65 | 94,2% |
| | Masculino | 4 | 5,8% |
| Auxílio-Doença | Não | 62 | 89% |
| | Sim | 6 | 8,7% |
| | Nulo | 1 | 1,4% |
| Escolaridade | Ensino Fundamental Completo | 8 | 11,6% |
| | Ensino Fundamental Incompleto | 22 | 31,9% |
| | Ensino Médio Completo | 24 | 34,8% |
| | Ensino Médio Incompleto | 7 | 10,1% |
| | Ensino Superior Completo | 3 | 4,3% |
| | Ensino Superior Incompleto | 2 | 2,9% |
| | Não Alfabetizado | 2 | 2,9% |
| Estado Civil | Pós-graduação Completo | 1 | 1,4% |
| | Casado | 37 | 53,6% |
| | Divorciado | 11 | 15,9% |
| | Solteiro | 11 | 15,9% |
| Renda Familiar | Viúvo | 10 | 14,5% |
| | < 01 Salário-mínimo | 7 | 10,1% |
| | 01 A 03 Salários-mínimos | 53 | 76,8% |
| | 04 A 07 Salários-mínimos | 7 | 10,1% |
| | 07 A 10 Salários-mínimos | 1 | 1,4% |
| Situação Profissional | Aposentado por Invalidez | 11 | 15,9% |
| | Aposentado por Tempo de Serviço | 12 | 17,4% |
| | Desempregado | 11 | 15,9% |
| | Do Lar | 14 | 20,3% |
| | Empregado | 10 | 14,5% |
| | Informal | 11 | 15,9% |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Entre as comorbidades mais associadas com a FM estiveram a hipertensão arterial, presente em 53,6% (n=37) dos pacientes. As doenças da tireoide

e osteoartrite também foram significativamente representativas, afetando 26,1% (n=18) e 20,3% (n=14) dos indivíduos do grupo estudado (Tabela 2).

TABELA 2. Comorbidades mais frequentes nos pacientes com FM

| FM x Comorbidades | N | N% |
|-----------------------------|----|-------|
| Hipertensão Arterial | 37 | 53,6% |
| Hipotireoidismo | 18 | 26,1% |
| Osteoartrite | 14 | 20,3% |
| Lombalgia | 12 | 17,4% |
| Diabetes Mellitus | 11 | 15,9% |
| Nenhuma das respostas acima | 5 | 7,2% |
| Doença Cardiovascular | 3 | 4,3% |
| Lesões de Partes Moles | 2 | 2,9% |
| Artrite Reumatoide | 1 | 1,4% |
| Outras | 14 | 20,3% |

Fonte: Elaborado pelos autores.

As medicações mais prescritas foram pregabalina (40,5%), fluoxetina (36,2%), dos analgésicos dipirona e paracetamol (27,5%), seguido da duloxetina e gabapentina (26,1%) (Tabela 3). Cerca de 8,69% (n=6) dos pacientes não faziam uso de medicamentos; 14,49% (n=10) estavam em uso de monoterapia; 17,3% (n=12) estavam com terapia dupla; 21,74% (n=15) com terapia tripla e 36,23% (n=25) usavam mais de 3 medicações (Tabela 4).

Os medicamentos mais usados no grupo com monoterapia foram paracetamol, dipirona e duloxetina; os mais usados no grupo em uso de dois medicamentos foram a pregabalina, seguidos de dipirona, trazodona e fluoxetina; no grupo em uso de 3 medicamentos, os mais utilizados foram a fluoxetina, a pregabalina e a dipirona; no grupo em uso de mais de 3 medicamentos predominaram pregabalina, fluoxetina, tramadol e dipirona.

As terapias não farmacológicas mais realizadas foram os exercícios aeróbicos, que foram descritos por 69,5% dos pacientes (n=48), seguido de participação em grupos de educação sobre a doença, 27,5% (n=19) e de realização de protocolos de alongamento 17,4% (n=12) (Tabela 5).

Critérios diagnósticos e escalas

Na Tabela 6 estão descritas as medidas de posição e variabilidade das escalas aplicadas nos questionários. A média do IDG foi de $14,7 \pm 4,3$, do EGS foi de $8,4 \pm 3,0$, do PDS foi de $23,0 \pm 6,4$ pontos e do

TABELA 3. Terapias medicamentosas mais prescritas

| Medicamentos | N | N% |
|------------------------------|----|-------|
| Pregabalina ^{2,3,4} | 28 | 40,5% |
| Fluoxetina ^{2,3,4} | 25 | 36,2% |
| Dipirona ^{1,2,3} | 19 | 27,5% |
| Paracetamol ¹ | 19 | 27,5% |
| Duloxetina ¹ | 18 | 26,1% |
| Gabapentina | 18 | 26,1% |
| Tramadol ⁴ | 16 | 23,2% |
| Ciclobenzaprina | 15 | 21,7% |
| Trazodona ² | 14 | 20,3% |
| Amitriptilina | 13 | 18,8% |
| Clonazepam | 13 | 18,8% |
| Sertralina | 10 | 14,5% |
| Citalopram | 5 | 7,2% |
| Codeína | 5 | 7,2% |
| Zolpidem | 5 | 7,2% |
| Nortriptilina | 4 | 5,6% |
| Codeína + paracetamol | 2 | 2,8% |
| Escitalopram | 2 | 2,8% |
| Venlafaxina | 2 | 2,8% |
| Alprazolam | 1 | 1,4% |
| Desvenlafaxina | 1 | 1,4% |
| Metadona | 1 | 1,4% |

¹ Medicamento mais utilizado em monoterapia; ² Medicamentos mais utilizados em terapia dupla; ³ Medicamentos mais utilizados em terapia tripla; ⁴ Medicamentos mais utilizados nos pacientes que faziam uso de mais de 3 medicações. Fonte: Elaborado pelos autores.

TABELA 4. Terapias medicamentosas utilizadas por paciente

| Terapias medicamentosa | Pacientes | Porcentagem |
|---------------------------|-----------|-------------|
| Sem uso de medicação | 6 | 8,69% |
| Monoterapia | 10 | 14,49% |
| Terapia dupla | 15 | 18,84% |
| Terapia tripla | 13 | 18,84% |
| Mais de três medicamentos | 25 | 36,23% |

Fonte: Elaborado pelos autores.

FIQR total foi de $68,6 \pm 21,8$ pontos. Também foram avaliados o GAD-7 com média $13,4 \pm 5,7$ e o PHQ-9 com $15,8 \pm 6,9$ pontos.

TABELA 5. Pacientes que fizeram uso de terapias não medicamentosas

| Terapias não medicamentosas | N | % |
|---------------------------------------|----|-------|
| Exercícios aeróbicos | 48 | 69,5% |
| Educação sobre a doença | 19 | 27,5% |
| Exercícios de alongamento | 12 | 17,4% |
| Musculação | 10 | 14,5% |
| Fisioterapia tradicional | 7 | 10,1% |
| Hidroterapia | 7 | 10,1% |
| Infiltrações de pontos miofasciais | 5 | 7,2% |
| Psicoterapia cognitivo-comportamental | 5 | 7,2% |
| Acupuntura | 4 | 5,7% |
| Pilates | 1 | 1,4% |
| Técnicas de relaxamento | 1 | 1,4% |

Fonte: Elaborado pelos autores.

TABELA 6. Variabilidade das escalas de gravidade, impacto na saúde, depressão e ansiedade

| Variável | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | DP |
|----------|--------|--------|-------|---------|------|
| IDG | 3,0 | 19,0 | 14,7 | 16,0 | 4,3 |
| EGS | 0,0 | 12,0 | 8,4 | 9,0 | 3,0 |
| PDS | 3,0 | 31,0 | 23,0 | 24,0 | 6,4 |
| FIQR | 12,5 | 100,0 | 68,6 | 72,8 | 21,8 |
| Sintomas | 4,5 | 50,0 | 34,3 | 36,0 | 10,7 |
| Domínio | 5,3 | 30,0 | 20,1 | 21,3 | 6,7 |
| Impacto | 0,0 | 20,0 | 14,2 | 16,0 | 5,9 |
| PHQ9 | 0,0 | 27,0 | 15,8 | 16,0 | 6,9 |
| GAD7 | 0,0 | 21,0 | 13,4 | 14,0 | 5,7 |

Desvio padrão (DP), Índice de Dor Generalizada (IDG), Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS), Polysymptomatic distress Scale (PDS), Questionário Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), Questionário sobre a Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), Desordem de Ansiedade Generalizada-7 (GAD-7). Fonte: Elaborado pelos autores.

Foram avaliados o grau de comprometimento categorizado e o nível de gravidade de cada escala (Tabelas 7 e 8). Já na Tabela 9 foi aplicada a correlação de Spearman entre as escalas para avaliar a significância entre todas elas na FM.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi observado uma maior prevalência de FM no sexo feminino, de forma semelhante a

TABELA 7. Classificação dos escores de acordo com o nível de gravidade da FM

| Escalas | N | % | |
|---------|---------------------|----|-------|
| PDS | Normal | 1 | 1,4% |
| | Leve | 1 | 1,4% |
| | Moderado | 2 | 2,9% |
| | Grave | 15 | 21,7% |
| | Muito Grave | 50 | 72,5% |
| FIQR | Leve | 8 | 11,6% |
| | Moderada | 8 | 11,6% |
| | Grave | 53 | 76,8% |
| | Nenhum | 6 | 8,7% |
| | Leve | 6 | 8,7% |
| PHQ9 | Moderado | 18 | 26,1% |
| | Moderadamente grave | 15 | 21,7% |
| | Grave | 24 | 34,8% |

Polysymptomatic distress Scale (PDS), Questionário Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), Questionário sobre a Saúde do Paciente-9 (PHQ-9). Fonte: Elaborado pelos autores.

TABELA 8. Agrupamento das categorias por gravidade dos escores

| Escalas | N | % | |
|---------|--|----|-------|
| PDS | Normal - leve | 2 | 2,9% |
| | Moderado - grave - muito grave | 67 | 97,1% |
| FIQR | Leve | 8 | 11,6% |
| | Moderado - grave | 61 | 88,4% |
| PHQ9 | Nenhum - leve | 12 | 17,4% |
| | Moderado - moderadamente grave - grave | 57 | 82,6% |

* Polysymptomatic distress Scale (PDS), Questionário Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), Questionário sobre a Saúde do Paciente-9 (PHQ-9). Fonte: Elaborado pelos autores.

outros estudos^{1,3,14-16}. Quanto à escolaridade, 34,8% dos pacientes tinham ensino médio completo, 76,8% (n=53) tinham renda de até 3 salários, 15,9% (n=11) estavam desempregados, 20,3% (n=14) eram donas de casa e não relataram renda oficial, 15,9% (n=11) informaram serem aposentados por invalidez e 17,4% (n=12) por tempo de trabalho, 14,5% (n=10) estavam empregados e 15,9% (n=11)

TABELA 9. Correlação de Spearman entre os escores da FM

| | | EGS | IDG | FIQR-Domínio | FIQR-Impacto | FIQR-Sintomas | FIQR-Total | GAD7 | PHQ9 | PDS |
|----------------|------------|--------|--------|--------------|--------------|---------------|------------|--------|--------|------|
| EGS | Correlação | 1,00 | | | | | | | | |
| | valor-p | - | | | | | | | | |
| IDG | Correlação | 0,47 | 1,00 | | | | | | | |
| | valor-p | <0.001 | - | | | | | | | |
| FIQR - Domínio | Correlação | 0,39 | 0,52 | 1,00 | | | | | | |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | - | | | | | | |
| FIQR - Impacto | Correlação | 0,49 | 0,61 | 0,80 | 1,00 | | | | | |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - | | | | | |
| FIQR-Sintomas | Correlação | 0,51 | 0,55 | 0,79 | 0,82 | 1,00 | | | | |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - | | | | |
| FIQR - Total | Correlação | 0,50 | 0,59 | 0,91 | 0,92 | 0,96 | 1,00 | | | |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - | | | |
| GAD7 | Correlação | 0,51 | 0,37 | 0,32 | 0,32 | 0,51 | 0,44 | 1,00 | | |
| | valor-p | <0.001 | 0,001 | 0,006 | 0,006 | <0.001 | <0.001 | - | | |
| PHQ9 | Correlação | 0,68 | 0,42 | 0,46 | 0,47 | 0,60 | 0,57 | 0,72 | 1,00 | |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - | |
| PDS | Correlação | 0,79 | 0,88 | 0,53 | 0,61 | 0,67 | 0,66 | 0,47 | 0,58 | 1,00 |
| | valor-p | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - |

Índice de Dor Generalizada (IDG), Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS), *Polysymptomatic distress Scale* (PDS), Questionário Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), Questionário sobre a Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), Desordem de Ansiedade Generalizada-7 (GAD-7). Fonte: Elaborado pelos autores.

trabalhavam de maneira informal, sem renda fixa. As causas relatadas de aposentadoria por invalidez foram: fibromialgia, osteoartrose de joelho e lombalgia crônica. A média de idade dos pacientes foi de 58,27 anos, um achado superior ao estudo brasileiro recente com 500 pacientes com média de 51,8 anos¹⁷ e quase metade dos pacientes tinham mais de 10 anos de diagnóstico e sintomatologia (Tabela 1).

Os pacientes com FM possuem duas vezes mais chances de infarto do miocárdio, hipertensão arterial e diabetes¹². Em nosso estudo, a hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente, seguida de hipotireoidismo e de osteoartrite (Tabela 2).

O tratamento da FM deve agregar estratégias farmacológicas e não farmacológicas, além da participação ativa do paciente. Desse modo, existem quatro grandes pilares no tratamento: educação sobre a doença, atividade física, terapias psicológicas e terapias medicamentosas. No entanto, somente um quarto dos pacientes realiza estas estratégias de

forma adequada¹. É relatada dificuldade de acesso a determinados medicamentos e tratamentos pelos pacientes e pelos profissionais, principalmente no sistema público de saúde¹⁸. A maioria dos pacientes fazia uso de mais de 3 medicamentos combinados, com objetivo de obter efeito sinérgico com as medicações, de forma individualizada (Tabela 4). A fluoxetina e a pregabalina foram as duas medicações mais prescritas, seguidas de analgésicos não opióides e da duloxetina (Tabela 3). Acreditamos que o uso da fluoxetina e dos analgésicos não opióides foram superiores ao uso da duloxetina devido ao acesso mais facilitado no SUS¹⁹. A predominância do uso da pregabalina pode ter relação com a presença dos sintomas por um tempo maior do que 10 anos, observado na maioria dos pacientes estudados, e a preferência deles por essa substância, embora indisponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

A pregabalina e a gabapentina fazem parte de uma classe de medicamentos, os alfa-2-agonistas,

que possuem similaridade estrutural com o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), com ação em canais de cálcio voltagem-dependentes. Essas moléculas se ligam às subunidades alfa-2-delta de canais de cálcio. Foi demonstrado que têm ação na redução da aferência do estímulo doloroso, por meio da atuação nos canais de cálcio do neurônio pré-sináptico²¹. Há evidências da melhora da dor, da ansiedade, da fadiga e da qualidade do sono^{19,20}.

O antidepressivo mais utilizado nessa avaliação foi a fluoxetina, seguido da amitriptilina e duloxetina (Tabela 3). Os antidepressivos, apesar de não se ligarem a receptores opióides, potencializam o efeito antinociceptivo de analgésicos opióides comumente utilizados, além de atuarem no sistema descendente inibitório do estímulo doloroso, inibindo a recaptação de monoaminas e ajudando, também, no controle da fadiga e do sono^{20,21}. As doses utilizadas no tratamento da FM são menores do que as necessárias para o controle da depressão.

Sabe-se que a indicação de ansiolíticos está restrita à presença de mioclonias e síndrome das pernas inquietas¹⁴. A maioria destas medicações prescritas para os pacientes acompanhados no nosso Serviço (Tabela 3) foram oriundas de médicos não reumatologistas das Unidades Básicas de Saúde.

Indutores do sono não benzodiazepínicos foram utilizados por 7,4 % dos pacientes estudados (Tabela 3). Os distúrbios do sono podem ser controlados com os indutores do sono como o zolpidem e o zopiclona, que são recomendados na FM (grau de recomendação D)¹⁴.

A ciclobenzaprina foi utilizada por 21,7% (n=15) dos pacientes e apesar de ser considerada uma amina tricíclica, não tem efeito antidepressivo, mas possui um efeito miorrelaxante de ação central²¹.

Entre os pacientes que faziam uso de mais de 3 medicações de forma concomitante a pregabalina, a fluoxetina, o tramadol e a dipirona foram os mais prescritos (Tabela 3).

O tratamento não farmacológico pode promover redução significativa da dor crônica, da fadiga e melhora do humor na FM, sendo recomendado em vários consensos^{14,20,23-25}. Em nosso estudo, o tratamento não farmacológico mais prescrito foi a prática de exercícios aeróbicos, seguido da educa-

ção sobre a FM (Tabela 5). Todas as prescrições foram realizadas de forma individualizada conforme o perfil de cada paciente.

Quanto aos instrumentos de avaliação do estudo, o FIQR vem sendo utilizado em ensaios clínicos e na prática médica desde 1993¹⁴. É um instrumento de fácil compreensão e aplicação, que foi validado para medir a capacidade funcional e o estado de saúde de pacientes e que auxilia no diagnóstico e tratamento dessa síndrome²⁵. O PDS consiste em uma ferramenta de estudo que avalia a gravidade da doença e a evolução clínica do paciente¹⁹. Foram observados números de média e mediana elevados nos quatro tipos de escores estudados, PDS, FIQR, GAD-7 e PHQ-9, com classificação quanto ao nível de gravidade elevados, como mostrado nas Tabelas 6 e 7. As escalas de gravidade dos sintomas, do impacto da FM, da ansiedade e da qualidade da saúde dos pacientes se relacionaram de maneira significativa (Tabela 8). Ao comparar os escores utilizando a correlação de Spearman, foi observada relação significativa entre todas as escalas aplicadas, com valores de $p < 0,05$ (tabela 9). Valores de correlações mais próximos a 1 indicam uma forte associação entre as variáveis. O impacto negativo na qualidade de vida não teve relação com sexo, estado civil, escolaridade, situação profissional, renda e duração dos sintomas.

CONCLUSÃO

Sabe-se que uma boa anamnese e um exame físico detalhado são fundamentais para o diagnóstico da FM. No entanto, após a aplicação dos questionários foi mais bem delineado o impacto na saúde mental e na qualidade de vida da população estudada. Dessa forma, a população foi classificada com impacto moderado a grave na saúde mental e na qualidade de vida.

Concluiu-se que os questionários utilizados (PDS, FIQR, GAD-7 e PHQ-9), além de permitir uma avaliação mais ampla dos pacientes, são instrumentos de fácil aplicação e podem contribuir para uma abordagem propedêutica mais eficiente. Em nosso estudo foi observado que a gravidade dos sintomas se correlacionou com a intensidade das

desordens emocionais. Considerando nossa análise, a maior gravidade dos sintomas pode estar relacionada ao perfil dos pacientes atendidos em hospital terciário de referência.

REFERÊNCIAS

- Paiva ES, Martinez JE, Heymann RE. Fibromialgia. In: Moreira C, Shinjo SK, editors. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 3rd ed. São Paulo: Editora Manole; 2023. p. 272-77.
- Clauw DJ. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. p. 769-82.
- Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. Bull Rheum Dis. 1977;28:928-31.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Rezende MC, Provenza JR, et al. Nova Diretriz para diagnóstico de fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2017;57(S2):S467-S476.
- Athayde IB, Marques ETF, Côrtes JPR. Uma abordagem geral da fibromialgia: revisão da literatura. REAMed. 2022;17:1-6.
- Yunus M, Masi EM, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary Fibromyalgia (Fibrositis) Clinical Study of 50 Patients with Matched Controls. Sem Arthr Rheum. 1981;11(1):151-71.
- Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R, et al. Projeto Diretriz Fibromialgia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2004;1-13.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33:160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:600-10.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(3):319-29.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995 Jan;38(1):19-28.
- Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):594-7.
- Martinez JE, Paiva ES, Rezende MC, Heymann RE, Junior MH, Ranzolin A, et al. EpiFibro (Registro Brasileiro de Fibromialgia): dados sobre a classificação do ACR e preenchimento dos critérios diagnósticos preliminares e avaliação de seguimento. Rev Bras Reumatol. 2017;57(2):129-33.
- Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro de tratamento de fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):56-66.
- Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. PLoS One. 2018 Sep 13;13(9):e0203755.
- Rezende MC, Paiva ES, Junior MH, Ranzolin A, Martinez JE, Provenza JP, et al. EpiFibro – um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia – análise inicial de 500 mulheres. Rev Bras Reumatol. 2013 Oct;53(5):382-387.
- Assis MR, Paiva ES, Junior MH, Heymann RE, Pollak DF, Provenza JR, et al. Dados de tratamento do Registro Brasileiro de Fibromialgia (EpiFibro). Advances in Rheumatology. 2020;60:1-5.
- Cao QW, Peng BG, Wang L, Huang VQ, Jia DL, Jiang H, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. World J Clin Cases. 2021 Mar 26;9(9):2077-89.
- Gequelim GC, Dranka D, Furlan JA, Mejia MM, Paiva ES. Estudo clínico-epidemiológico de fibromialgia em um hospital universitário do Sul do Brasil. Rev Bras Clin Med São Paulo. 2013 Oct-Dec;11(4):344-9.
- Júnior JO de O, Almeida MB. The current treatment of fibromyalgia. Br J Pain. São Paulo. 2018 Jul-Sep;1(3):255-62.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318-28.
- Atzeni F, Talotta R, Masala S, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, et al. Fibromyalgia: One Year Review 2019. Clin Exp Rheumatol. 2019 Jan-Feb;116(1):3-10.
- Collado A, Rivera J, Alegre C, Casanueva B, et al. Fibromyalgia: Old opinions versus new knowledge. Reumatol Clin. 2021;17(9):554-7.
- Filho MAGO, Assis MR. Tratamento não farmacológico da fibromialgia. In: Braz AS, Ranzolin A, Heymann RE, editors. Dor Musculoesqueléticas Localizadas e Difusas. 3rd ed. Barueri [SP]: Editora Manole; 2022. p. 99-123.
- Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Rev Bras Reumatol. 2006;46(1):24-31.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: MCR, ESP, MBROG, CAMA. Investigação: CAMA, CCR, MFS, BBR, MBROG, MCR, ESP, VMP. Metodologia: MCR, ESP, VMP, MBROG, CVCA, CAMA, CCR, MFS, BBR. Coleta de dados: CAMA, CVCA, MBROG, CCR, MFS, BBR. Tratamento e análise de dados: CAMA, MBROG, CVCA, KLLLM, CCR, MFS. Redação: CAMA,

CVCA, MBROG, KLLLM, CCR, MFS, BBR. Revisão: MBROG, CVCA, KLLLM, CAMA, MCR, VMP, ESP, MFS, BBR. Aprovação da versão final: MBROG, CVCA, KLLLM, MCR, ESP, CAMA. Supervisão: MBROG, CVCA, KLLLM.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 53711816.4.2013.5071 e parecer 6.277.859.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Ambulatório seis, Serviço de Reumatologia, HUCAM, Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29043-900.

RELATOS DE CASO

Case reports



Pulmonary aneurysms associated with thrombosis in Behçet's disease: a case report

Aneurismas pulmonares associados a trombose na doença de Behçet: um relato de caso

Renato Lucindo Bolelli de Oliveira¹, Ruben Horst Duque¹, Isac Ribeiro Moulaz¹,
Anna Carolina Simões Moulin¹, Rafael Burgomeister Lourenço¹, Bruna Costa da Mata Moura¹,
Ketty Lysie Libardi Lira Machado¹.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

E-mail:
renatoblelli@hotmail.com

Copyright:
Copyright © 2024 Renato Lucindo Bolelli de Oliveira, Ruben Horst Duque, Isac Ribeiro Moulaz, Anna Carolina Simões Moulin, Rafael Burgomeister Lourenço, Bruna Costa da Mata Moura, Ketty Lysie Libardi Lira Machado.

License:
This is an Open Access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International.

Submitted:
2024/2/13

Approved:
2024/3/11

ISSN:
2446-5410

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease is a chronic, multisystemic, inflammatory syndrome characterized by recurrent attacks of oral and genital ulcers, in addition to cutaneous, ophthalmic, central nervous system, gastrointestinal and vascular involvement. Other manifestations may occur more rarely, such as pulmonary artery aneurysm and pulmonary artery thrombosis. **Case report:** We report a case of a woman presenting with dyspnea and hemoptysis secondary to pulmonary artery aneurysms and pulmonary artery thrombosis caused by Behçet's disease as the first clinical manifestations. **Conclusion:** Anticoagulation in thrombosis, without the use of immunosuppressants in patients with Behçet's Disease, may lead to a poor outcome, as the underlying vasculitis will not be treated. The clinical suspicion of this condition has prognostic implications, especially in atypical presentations, emphasizing the relevance of the theme exemplified in this case report.

Keywords: Behçet's disease; Pulmonary artery aneurysm; pulmonary artery thrombosis.

RESUMO

Introdução: A doença de Behçet é uma síndrome inflamatória crônica multissistêmica, caracterizada por crises recorrentes de úlceras orais e genitais, além de envolvimento cutâneo, oftálmico, do sistema nervoso central, gastrointestinal e vascular. Outras manifestações podem ocorrer mais raramente, como aneurisma de artéria pulmonar e trombose em artéria pulmonar. **Relato de Caso:** Relatamos o caso de uma mulher que apresentou dispneia e hemoptise secundárias a aneurismas de artéria pulmonar e trombose na artéria pulmonar causado pela doença de Behçet como primeiras manifestações clínicas. **Conclusão:** A anticoagulação na trombose pulmonar, sem o uso de imunossuppressores em pacientes com doença de Behçet, pode levar a um desfecho desfavorável, pois a vasculite subjacente não será tratada. A suspeita clínica desta condição tem implicações prognósticas, especialmente nas apresentações atípicas, enfatizando a relevância do tema exemplificado neste relato de caso.

Palavras-chave: Doença de Behçet; Aneurisma de artéria pulmonar; Trombose artéria pulmonar.

INTRODUCTION

Behçet's disease is a rare, chronic and multisystem inflammatory syndrome involving small, medium and large vessels of the arterial and venous circulation. It is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by skin, eye, joint, gastrointestinal and nervous system lesions, and thromboangiitis, thrombosis, arteritis and arterial aneurysms may also occur¹.

Vascular impairment in Behçet's disease is present in 25 to 30% of cases, and pulmonary artery aneurysm, although rare, is the most lethal complication of the disease, with greater severity in cases associated with pulmonary artery thrombosis².

There are rare cases reported in the literature of pulmonary aneurysms associated with pulmonary artery thrombosis as the first clinical manifestations of Behçet's disease. Our objective is to describe a case of a young woman with a rare and potentially serious initial form of the disease.

CASE REPORT

Female, Brazilian, 36 years old, presented with an unintentional weight loss of 26,45 lbs in six months, with fever for one week, dyspnea on moderate exercises and minor hemoptysis. She sought medical attention, was hospitalized, and during hospitalization developed oral and genital ulcers, in addition to pseudofolliculitis-type lesions on the trunk.

A computed tomography angiography of the chest showed occlusive filling defects involving

the branches of the lower lobes of the pulmonary arteries, subsegmental branches from the posterior segment of the right upper lobe and the lingular segments of the left upper lobe, compatible with pulmonary artery thrombosis. Dilation of the respective arterial segments is associated upstream of the areas of occlusion, constituting aneurysms measuring approximately 1.5 x 1.5 cm (branch of the posterior segment of the right upper lobe), 1.7 x 1.9 cm (proximal portion right lower lobar artery), 1.2 x 1.4 cm (proximal lingular branch) and 1.7 x 1.6 cm (left lower lobar artery) (Figures 1, 2 and 3).

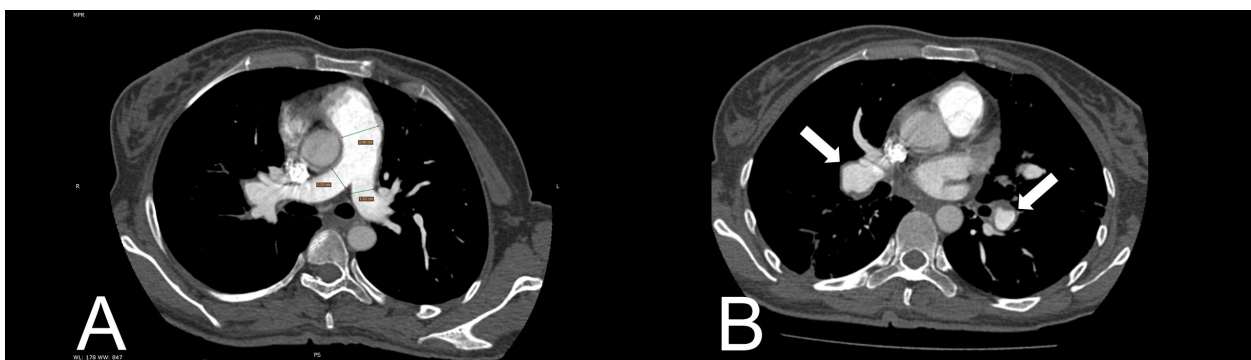
Considering the International Study Group (ISG) criteria and pulmonary artery aneurysm, the diagnosis of Behçet's disease was made, after excluding other inflammatory and infectious systemic conditions.

Pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide was promptly instituted due to the potential severity related to the case, and after the initial treatment, the patient evolved without further episodes of hemoptysis and with improvement in the general condition.

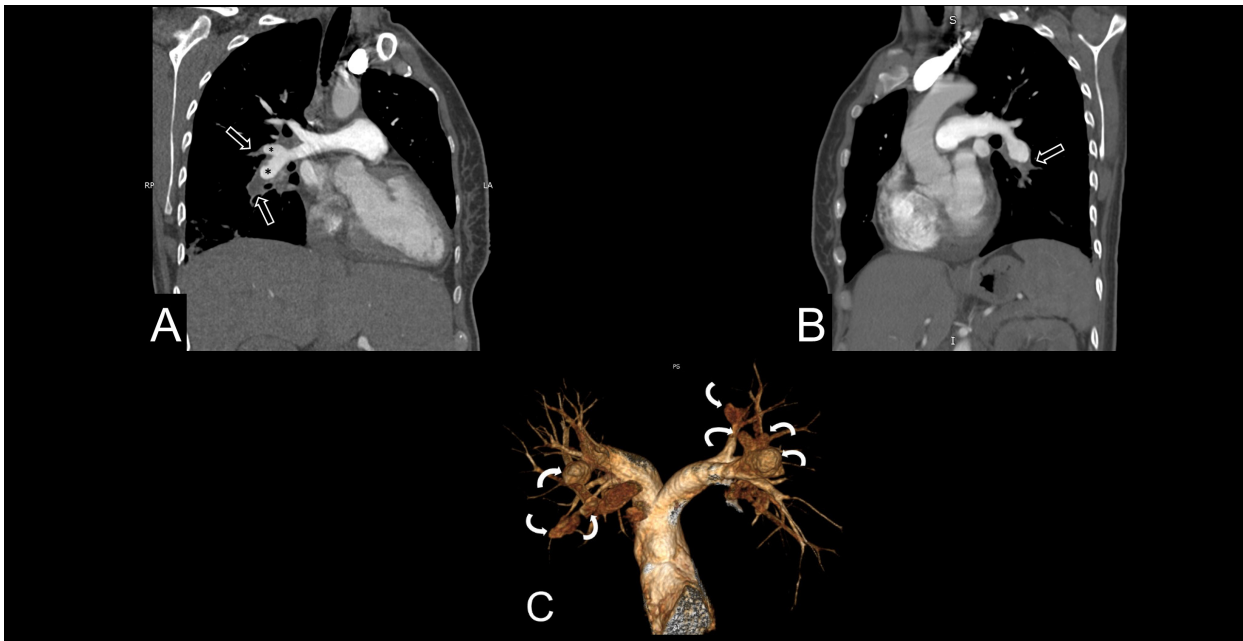
In a multidisciplinary decision, considering areas of thrombosis involvement and right heart overload, the use of rivaroxaban was associated with immunosuppressive treatment, with no adverse events.

After 6 months, with complete resolution of symptoms and without clinical interurrences, immunosuppression with azathioprine was maintained and rivaroxaban was discontinued, and new imaging tests and clinical control were scheduled.

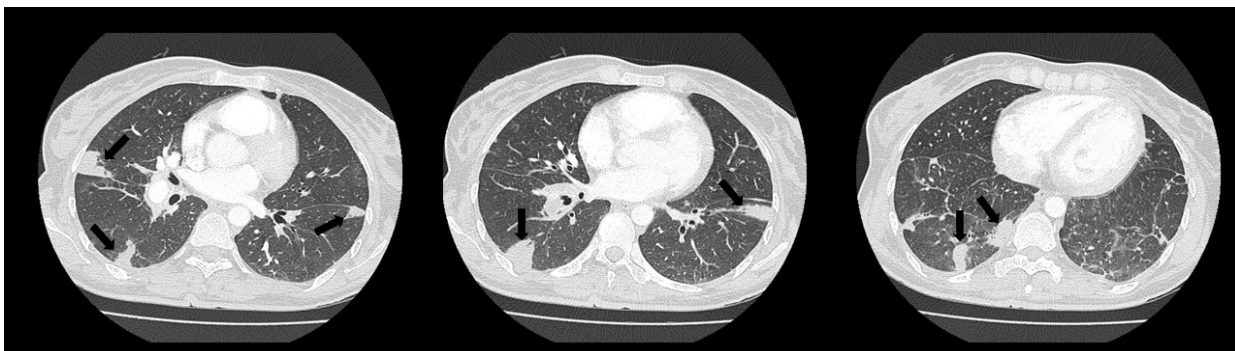
FIGURE 1. CT Angiography



A. CT Angiography (oblique multiplanar reconstruction at the truncus pulmonalis): normal caliber of the trunk, right and left pulmonary arteries. B. CT Angiography (axial image): focal aneurysms of the right (19mm) and left (15mm) inferior lobe arteries (arrows). Source: Authors.

FIGURE 2. CT Angiography

A. CT Angiography (coronal oblique at the level of the right pulmonary artery): massive thrombi with complete filling defects of the medial lobe and inferior lobe arteries (open arrows) with proximal aneurysms (*). B. CT Angiography (coronal oblique at the level of the left pulmonary artery): massive thrombi with complete filling defect of the left inferior lobe artery (open arrow with proximal aneurysm (*). C. CT Angiography (volume rendering reconstruction of the pulmonary tree - posterior view): multiple filling defects and associated with proximal aneurysms (curved arrows). Source: Authors.

FIGURE 3. CT Angiography (lung window): peripheral cuneiform opacities consistent with pulmonary infarcts (black arrows)

Source: Authors.

DISCUSSION

The diagnosis of Behçet's disease is challenging, especially in rare and atypical manifestations. The case described started with symptoms of hemoptysis resulting from pulmonary aneurysms and pulmonary artery thrombosis, which forces us to carry out a careful diagnostic exercise, since there are no specific markers and this has therapeutic implications that can define the prognosis⁴.

In one study, most patients (87%) with initial vascular compromise had deep vein thrombosis, while only 1 in 882 patients had pulmonary artery involvement⁶.

Pulmonary manifestations occur rarely, but pulmonary artery aneurysm (PAA) is the most typical pulmonary complication of Behçet's disease, with hemoptysis being the most common symptom, followed by dyspnea. The most common location of the PAA is in the right lower lobe branch, as was found in our patient³.

The presence of pulmonary artery aneurysms correlates with a worse prognosis, with an estimated 30% mortality within two years⁵.

Our patient also had thrombosis as a concomitant clinical manifestation of the AAP. In Behçet's disease, thrombus development in the pulmonary artery occurs in the form of in situ thrombosis associated with endothelial injury¹³. Neutrophils and the inflammatory process are essential in the pathogenesis of thrombotic phenomena. Activation of neutrophils causes the formation of thrombi by oxidizing fibrinogen⁸, and the cytokines IL-1, IL-6, IL-17, CXCL8 and TNF-alpha are also important in pathogenesis⁹.

Regarding treatment, it is still a challenge, and there is no consensus regarding anticoagulation, since thrombosis in Behçet's disease presents, in its pathophysiology, a basic immune-mediated inflammatory process and, moreover, anticoagulation presents risks for hemorrhage, especially when there is concomitant pulmonary artery aneurysm¹¹. In the therapeutic choice, we must take into account the severity of the hemoptysis, the sites and the number of AAP. Immunosuppressants should be the first-line treatment, causing regression of aneurysms and thrombi.

The etiopathogenesis in the formation of pulmonary artery aneurysms is still uncertain⁸. Several immunological alterations have been described in BD, such as involvement of free radicals, action of lysosomal enzymes, autoantibodies against endothelial cells and necrotizing vasculitis with lymphocytic infiltrate, mainly in the media and adventitia layers of vessels⁸. Histologically, the formation of aneurysms is characterized by rupture of the internal and external elastic lamina, with thinning of the intima, degeneration of the media layer and vasculitis of the vasa vasorum with lymphocytic perivascular infiltrate^{9 10}.

In the recommendations for the management of Behçet's disease by the European League Against Rheumatism (EULAR), in the case of pulmonary artery involvement, the primary management should be with immunosuppressants, in particular corticosteroids and cyclophosphamide as the first line, or with anti-TNF in refractory cases. For patients at or high risk of major bleeding, prefer embolization over open surgery⁷.

For pulmonary and peripheral artery aneurysms, the choice of surgical intervention between graft insertion, ligation and revascularization surgery can be made according to the size and location of the aneurysm and the experience of the surgeon⁷.

Treatment with anticoagulants for pulmonary thrombosis in Behçet's disease is still controversial due to the risk of worsening symptoms and side effects¹².

In addition to immunosuppressive treatment, we chose to associate rivaroxaban in our patient, due to thrombosis extension and possible hemodynamic repercussions on the right ventricle. Clinical follow-up monitoring adverse events was performed. There were no clinical complications during the period.

CONCLUSION

Anticoagulation in thrombosis, without the use of immunosuppressants in patients with Behçet's Disease, may lead to a poor outcome, as the underlying vasculitis will not be treated. The clinical suspicion of this condition has prognostic implications, especially in atypical presentations, emphasizing the relevance of the theme exemplified in this case report.

REFERENCES

1. Yurdakul S, Hamuryudan V, Fresko I, et al. Behçet's syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. p. 1575-81.
2. Balta S, Balta I, Ozturk C, Celik T, Iyisooy A. Behçet's disease and risk of vascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(4):451-7.
3. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax*. 2001 Jul;56(7):572-8.
4. Ikizoglu G, et al. An Adolescent Presented with Hemoptysis: Pulmonary Artery Aneurysm in Pediatric Behçet's Disease. *Arch Rheumatol*. 2020 Jun;35(2):283-6.
5. Xing W, Swaminathan G, Raj Appadorai D, Sule AA. A rare case of Behçet disease presenting with pyrexia of unknown origin, pulmonary embolism and right ventricular thrombus. *Int J Angiol*. 2013;22:193-8.
6. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014 Nov;53(11):2018-22.

7. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808–18.
8. Slavin RE, deGroot WJ. Pathology of the lung in Behçet disease: case report and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 1981;5:779-88.
9. Tunaci A, Berkmen T, Gokmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical and imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Jan;164(1):51-6.
10. Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1987;14:554-9.
11. Lee JM, Ahn J, Hwang YJ, et al. A case of Behçet's disease complicated with a pulmonary artery aneurysm and deep vein thrombosis, separately. *J Rheum Dis.* 2013;20(1):52-5.
12. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet's disease: a cumulative analysis. *Chest.* 2005 Jun;127(6):2243-53.
13. Abuzaina S, Pempeci S, Argüder E, Karalezli A, Hasanoğlu HC. Behçet's disease presenting with pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks.* 2020;68(3):337-41.

DECLARATIONS

Acknowledgments

Design: RLBO, BCMM. Research: RLBO, KLLLM, RHD. Methodology: RLBO. Data collection: RLBO. Data processing and analysis: RLBO. Writing: RLBO, IBL, ACSM, RBL. Revision: ABC, DEF, GHI. Approval of the final version: KLLLM. Supervision: KLLLM, RHD.

Funding

The article was self-funded.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethics Committee Approval

The research was approved by the Ethics Committee in Research of the Cassiano Antonio Morais University Hospital, under the CAAE number 76220123.8.0000.5071 and opinion number 6.587.818.

Availability of Research Data and Other Materials

Research data and other materials can be obtained by contacting the authors.

Responsible Editors

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Correspondence Address

Ambulatório seis, Serviço de Reumatologia, HUCAM, Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

Associação de diabetes mellitus tipo I e mucopolissacaridose tipo IV A: relato de caso

Association of diabetes mellitus type I and mucopolysaccharidosis type IV A: case report

Rachel Sant'Ana Alves^{1,2}, Christina Cruz Hegner^{1,2}, Maria do Carmo de Souza Rodrigues¹,
Filomena Euridice Carvalho de Alencar^{1,2}

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus do tipo I (DM1) é uma doença crônica causada pela deficiência de insulina devido a destruição das células beta pancreáticas produtoras por um mecanismo de autoimunidade. As mucopolissacaridoses (MPS) são distúrbios genéticos de herança autossômica recessiva, causados pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS tipo IV A (Síndrome de Morquio, OMIM #253000) consiste na deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase, resultando em disfunção celular e manifestações clínicas. **Relato de caso:** Paciente, quatro anos, diagnosticada com DM1 aos dois anos, com autoanticorpos anti-GAD e anti-insulina, em insulino-terapia. Associado ao quadro, o exame físico evidenciou alterações fenotípicas como macrocrania, fronte proeminente, raiz nasal achatada, epicanto, columela curta, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punho alargados e braquidactilia. Realizado painel de displasias esqueléticas com resultado compatível com MPS tipo IV A. Exames laboratoriais confirmaram o aumento de glicosaminoglicanos urinários e o ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase confirmou a deficiência enzimática, concluindo o diagnóstico. Sendo assim, iniciada a terapia de reposição enzimática para prevenir complicações e possibilitar melhor prognóstico. **Discussão:** Embora raro, a associação de DM1 e MPS tipo IV A deve ser considerada como diagnóstico diferencial de indivíduos jovens com sintomas hiperglicêmicos crônicos associados a alterações fenotípicas e funcionais.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Mucopolissacaridose IV; Autoimunidade; Glicosaminoglicanos.

ABSTRACT

Introduction: Type I diabetes mellitus (DM1) is a chronic illness that results from insulin deficiency caused by the destruction of pancreatic beta cells that produce insulin via an autoimmunity mechanism. Mucopolysaccharidoses (MPS) are genetic disorders inherited through autosomal recessive traits, caused by a deficiency of enzymes responsible for breaking down glycosaminoglycans (GAGs). MPS type IV A (Morquio Syndrome, OMIM #253000) consists of a deficiency of the enzyme N-acetyl-galactosamine-6-sulfato sulfatase. Therefore, GAGs accumulate in lysosomes in multiple tissues and systems, leading to cellular dysfunction and clinical symptoms. **Case report:** A four-year-old patient was diagnosed with DM1 at the age of two, with anti-GAD and anti-insulin autoantibodies, and was undergoing insulin therapy. Additionally, the physical examination revealed phenotypic changes such as macrocrania, a prominent forehead, a flat nasal root, epicanthus, a short columella, a short neck, a short and bulging chest, enlarged wrists, and brachydactyly. The diagnosis involved a skeletal dysplasia panel whose results were compatible with MPS type IV A. Laboratory tests confirmed increased urinary glycosaminoglycans, and the N-acetyl-galactosamine-6-sulfatase enzymatic assay confirmed the enzymatic deficiency, ultimately confirming the diagnosis. As a result, the child received specific enzyme replacement therapy to prevent complications and provide a better prognosis. **Discussion:** Although rare, the differential diagnosis of young individuals with chronic hyperglycemic symptoms associated with phenotypic and functional changes should include the association of DM1 and MPS type IV.

Keywords: Diabetes mellitus; Mucopolysaccharidosis IV; Autoimmunity; Glycosaminoglycans.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

² Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

rachelsantanaalves@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Rachel Sant'Ana Alves, Christina Cruz Hegner, Maria do Carmo de Souza Rodrigues, Filomena Euridice Carvalho de Alencar.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

22/2/2024

Aprovado:

2/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela deficiência de insulina após a destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina por um mecanismo de autoimunidade^{1,2,3,4}. O DM1 é a forma mais comum de diabetes na infância e varia de acordo com a idade, distribuição geográfica, história familiar, sexo e etnia^{1,2}.

A incidência tem distribuição bimodal, com um pico entre quatro aos seis anos de idade e um segundo no início da puberdade, entre 10 aos 14 anos, e, menos comumente, em adultos^{1,2,4}. A variação global na incidência é alta. Em 2021, houve uma estimativa de 108.300 crianças e adolescentes com menos de 15 anos diagnosticados com diabetes tipo 1 e 651.700 crianças e adolescentes já com o diagnóstico estabelecido no mundo¹.

No Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100.000 habitantes por ano². Algumas doenças autoimunes são frequentemente diagnosticadas em associação ao quadro de diabetes, sendo as principais as doenças da tireoide e doença celíaca, com prevalência de 17% a 30% e de 1,6% a 16,4%, respectivamente².

A patogênese do DM1 é de caráter multifatorial, possui vários loci de predisposição⁵ e seus respectivos genes que, na presença de um fator ambiental, desencadeiam a agressão contra os antígenos pancreáticos causando a sua destruição^{1,2,3,4}.

Os sintomas clássicos são decorrentes da hiperglicemia crônica, tais como polidipsia, poliúria, perda de peso inexplicada e noctúria^{1,2}. O diagnóstico é realizado pela presença de sinais e sintomas de insulopenia, hiperglicemia ou na presença de cetoacidose diabética (CAD), quadro que pode cursar com náuseas, vômitos, sonolência, torpor e coma, podendo levar ao óbito^{1,2}.

Associado ao quadro clínico, o diagnóstico é realizado por meio da presença dos marcadores de autoimunidade (anticorpo anti-ilhotas de Langerhans, anticorpo anti-insulina e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD)^{1,2,3,4}.

Quanto ao tratamento, inclui cinco componentes principais: educação a respeito da doença e suas consequências, insulino terapia, automonitoramento glicêmico, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico^{2,3,4}.

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras com herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II cuja herança é recessiva ligada ao X, e cursam com depósito lisossômico de glicosaminoglicanos (GAGs), também conhecidos como mucopolissacarídeos, devido a deficiência de enzimas envolvidas na sua degradação^{6,7,8}. Existem 11 deficiências enzimáticas conhecidas, resultando em sete formas distintas de MPS com uma incidência coletiva superior a 1 em 25.000 nascidos vivos⁷. Há uma variação significativa da prevalência entre nações e origens étnicas, de acordo com o tipo de MPS e área geográfica. No entanto, esses dados não abrangem todo o mundo⁹.

Dados brasileiros de prevalência e incidência de MPS tipo IV A não estão disponíveis, porém entre 1982 e 2015, 153 pacientes foram diagnosticados com MPS IV A no país⁹. A patogênese da MPS tipo IV A (Síndrome de Morquio, OMIM #253000)⁵ consiste na deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase (GALNS, locus 16q24), responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAG) queratan sulfato (QS) e condroitina 6-sulfato (C6S), que resulta no acúmulo desses componentes (GAGs) nos lisossomos de múltiplos tecidos e sistemas^{5,6,7,8,9,10}.

Os sinais e sintomas incluem alterações progressivas esqueléticas e articulares, cardíacas, respiratórias e comprometimento visual. Os achados patológicos mais divulgados estão relacionados a uma displasia esquelética sistêmica, incluindo nanismo de tronco curto, cifoescoliose, platispondília, hipoplasia do odontoide, genuvalgo, pectus carinatum e anomalias dentárias. Outros achados incluem frouxidão ligamentar característica, opacidade corneana, fâcies grosseira, perda auditiva e doença cardíaca valvar^{6,8,9,10}.

Ao contrário de outras desordens da MPS, não há envolvimento do sistema nervoso central e a inteligência está preservada¹⁰. O diagnóstico é realizado por meio da confirmação da redução ou ausência de atividade da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase e pela presença de mutações patogênicas no gene *GALNS*^{6,7,8,9,10}.

Quanto ao tratamento, é indicada a terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase alfa, que é uma enzima humana purificada, idêntica em

sequência e atividade enzimática com a forma humana de GALNS, sendo capaz de fornecer a atividade enzimática deficiente^{7,8,9,10}. A TRE pode fornecer resultados benéficos, incluindo a prevenção da progressão da doença até certo ponto. No entanto, não possui a capacidade de reverter a maioria das patologias que se desenvolveram antes do tratamento¹⁰. Há também estudos que comprovam benefícios do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)¹⁰, especialmente naqueles pacientes em idade precoce⁸.

O tratamento não específico é de suporte segundo as alterações apresentadas por cada indivíduo^{8,9,10}. Pacientes com comprometimento ósseo significativo requerem frequentemente múltiplas intervenções cirúrgicas¹¹. A fisioterapia respiratória visa a melhorar a função pulmonar, a ventilação e a biomecânica respiratória. Há estudos pré-clínicos em andamento para novos tratamentos que incluem terapia enzimática de degradação de substrato, terapia gênica e nanomedicina, sendo as propostas de terapia do futuro⁷.

RELATO DE CASO

Paciente, 4 anos, sexo feminino, filha única de pais não consanguíneos. Nascida a termo, sem intercorrências durante a gestação e o período neonatal. Triagens neonatais bioquímicas habituais sem alterações. Histórico familiar constando prima materna com diagnóstico de DM1.

Pré-escolar evoluiu com quadro clínico de poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento aos dois anos de idade, apresentando evolução para cetoaci-

dose diabética e tendo sido realizado o diagnóstico de DM1 em internação hospitalar devido à descompensação. Após diagnóstico, foi iniciada insulino-terapia. Atendida inicialmente no ambulatório de puericultura, foi encaminhada ao ambulatório de endocrinopediatria para seguimento do diabetes, tendo sido feito o alerta para alterações ósseas, com hipótese inicial de raquitismo. Em primeira consulta com especialista o exame físico chamou a atenção para alterações fenotípicas adicionais, como presença de macrocrania, fácies grosseira, fronte proeminente, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punhos alargados, braquidactilia e genuvalgo. Devido às alterações sugestivas de displasia óssea, foi iniciada investigação por meio da solicitação de radiografia para avaliação de idade óssea (Figura 1) e painel genético de displasias esqueléticas (Figura 2), sendo as principais hipóteses diagnósticas iniciais raquitismo e mucopolissacaridose.

FIGURA 1. Radiografia de mãos e punhos



Idade óssea compatível com 3 anos e 6 meses (Idade cronológica: 2 anos e 11 meses); alargamento e indefinição dos contornos metafisários e abaulamento com convexidade radial do rádio e ulna, podendo estar relacionado a doença de base. Fonte: Resultado de exame da paciente.

FIGURA 2. Painel de Displasias Esqueléticas

| Diagnóstico: Mucopolissacaridose tipo IVA | | | | |
|---|-------------------------------|----------|-------------------------------------|--|
| Gene | Posição | Variação | Consequência | Cópias |
| GALNS | chr16:88.824.866 - 88.824.867 | AG > A | p.Pro381Leufs*10 ENST00000268695 | Heterozigose (1 cópia) 5 |
| GALNS | chr16:88.841.935 | C > A | p.Arg94Leu ENST00000268695 | Heterozigose (1 cópia) 4 |

Gene *GALNS* (Galactosamina N- acetil-6-sulfatase (OMIM *612222) - variante c.1142del C (Pro381Leufs*10) - mutação nonsense+ variante c.281G>T (p.Arg94Leu) - compatível com MPS IV A. Fonte: Resultado de exame próprio.

Foram evidenciadas 2 variantes no gene *GALNS*, exame compatível com MPS tipo IV A. Sendo assim, prosseguiu-se a investigação com solicitação de dosagem de glicosaminoglicanos urinários, eletroforese dos GAGs na urina e ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase para confirmação do diagnóstico (Figura 3). Além disso, solicitadas radiografias de demais segmentos ósseos para avaliação (Figura 4).

Diante a dosagem aumentada de glicosaminoglicanos urinários, eletroforese dos GAGs na urina com presença de queratan sulfato, ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase confirmando a deficiência enzimática e radiografias com achados compatíveis com a patologia investigada, foi confirmado diagnóstico de MPS IV A. Após diagnóstico, iniciado processo para terapia de reposição enzimática (TRE) com infusões semanais com elosulfatase alfa.

DISCUSSÃO

Este relato de caso chama a atenção para a ocorrência da associação entre diabetes mellitus tipo 1 e mucopolissacaridose tipo IV A, com ênfase aos aspectos clínicos, à abordagem diagnóstica e ao tratamento específico desta condição mórbida. É uma associação rara, não sendo encontrados muitos casos descritos em literatura. No entanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de indivíduos jovens que apresentem sintomas hiperglicêmicos crônicos associados a alterações fenotípicas e funcionais.

Na abordagem ao paciente, é necessário um olhar acurado, atento aos detalhes, e uma abordagem de equipe multiprofissional capacitada, proporcionando, assim, um melhor desfecho a longo prazo. É importante notar que o reconhecimento das características mais divulgadas da displasia esquelética sistêmica, incluindo baixa estatura, nanismo de tronco curto, cifoescoliose, genuvalgo,

Figura 4. Radiografia dos ossos do corpo e membros



Nota-se alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais. Asas alargadas e afilamento da base do íliaco. Acetábulos rasos e displásicos. Encurtamento, alargamento e abaulamento das estruturas ósseas dos braços e principalmente antebraços. Fonte: Resultado de exame da paciente.

FIGURA 3. Eletroforese de GAGs na urina

| Testes qualitativos: | | | |
|--|------------|------------------------------|---------------------|
| EXAME | AMOSTRA | RESULTADO | |
| ELETOFORESE DE GLICOSAMINOGLICANOS | Urina | Presença de queratan sulfato | |
| Testes quantitativos: | | | |
| EXAME | AMOSTRA | CONCENTRAÇÃO | VALOR DE REFERÊNCIA |
| GLICOSAMINOGLICANOS | Urina | 188 µg/mg creatinina | < 5 anos 67-124 |
| Ensaio enzimáticos: | | | |
| ENZIMA | AMOSTRA | ATIVIDADE | VALOR DE REFERÊNCIA |
| ARILSULFATASE B (MPS VI) ¹ | SIPF* | 13 nmol/h/mL | 5,3 - 22 |
| N-ACETILGALACTOSAMINA-6-SULFATO SULFATASE (MPS IV A) | Leucócitos | 0,35 nmol/17h/mg proteína | 58 - 242 |
| β-GALACTOSIDASE (MPS IV B) ¹ | Leucócitos | 247 nmol/h/mg proteína | 78 - 280 |

Presença de queratan sulfato; Dosagem de GAGs na urina; Ensaio enzimático N-Acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase. Fonte: Resultado de exame próprio.

pectus carinatum e fâcies grosseira^{6,8,9,10} pelo exame físico é o primeiro passo para o início da abordagem diagnóstica. No caso relatado, a suspeita foi feita a partir da constatação da presença de macrocrania, fâcies grosseira, fronte proeminente, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punhos alargados, braquidactilia e genuvalgo, passo fundamental para prosseguir com a investigação.

A confirmação da suspeita clínica é feita quando é encontrada a redução ou ausência de atividade da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase e pela presença de mutações patogênicas no gene *GALNS*^{6,7,8,9,10}. Atualmente é possível o diagnóstico intrauterino da MPS IV A, que consiste na análise da deficiência enzimática no líquido amniótico ou através da biópsia de vilosidade coriônica. Entretanto, essa pesquisa é reservada para gestantes com história familiar de MPS ou dados na história gestacional que sugiram a doença, como hidropsia fetal não-imune¹². Neste caso, a investigação foi realizada inicialmente por meio do painel de displasias esqueléticas que é um painel multigênico com maior probabilidade de identificar a causa genética da condição estudada, sendo capaz de identificar variantes de significado incerto e variantes patogênicas em genes que não explicam o fenótipo subjacente⁹.

O gene *GALNS* está localizado no braço longo do cromossomo 16, contém 14 éxons com 2339 pares de bases, possui aproximadamente 50 kb e sua expressão codifica uma enzima de 522 aminoácidos. Ao longo da sequência codificante existem numerosas possibilidades de ocorrência de mutações heterogêneas do gene *GALNS*. Estudos recentes evidenciaram 738 variantes conhecidas do gene *GALNS*, das quais 276 são variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, 327 são de significado incerto e 135 são benignas ou provavelmente benignas¹⁰. O painel de displasias esqueléticas da paciente do caso descrito, evidenciou duas variantes patogênicas no gene *GALNS*, compatível com MPS tipo IV A.

Posteriormente, foi realizada a dosagem de glicosaminoglicanos urinários. A mensuração dos GAGs totais na urina pode ser realizada quantitativa e qualitativamente⁷. O exame quantitativo evidenciou a presença de GAGs na urina com valor

acima do limite da normalidade. Além disso, o ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase confirmou a deficiência enzimática com valores abaixo da normalidade.

Complementando o diagnóstico, foi realizada radiografia de mãos para definição de idade óssea, que evidenciou atraso em relação à idade cronológica, e radiografia de demais membros que evidenciaram alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais, asas alargadas e afilamento da base do ílaco, acetábulos rasos e displásicos, encurtamento, alargamento e abaulamento das estruturas ósseas dos braços e principalmente antebraços. Esses achados são compatíveis com MPS^{8,9,10}.

Após o diagnóstico, é necessário o início do tratamento com a terapia de reposição enzimática com a elosulfatase alfa em infusões semanais^{7,8,9,10} e o seguimento com equipe multiprofissional devido à possibilidade de complicações decorrentes da condição mórbida. Alguns achados como frouxidão ligamentar e alterações ósseas necessitam de acompanhamento regular ortopédico e avaliação de necessidade de intervenções cirúrgicas^{8,9,10}.

Ainda é necessário seguimento oftalmológico anual devido a possibilidade de opacidade corneana, astigmatismo, catarata, opacidades puntiformes do cristalino, glaucoma de ângulo aberto, edema do disco óptico, atrofia óptica e/ou retinopatia. A deficiência visual pode ser secundária a diversos fatores¹⁰. Deve ser realizado exame neurológico semestral para avaliação de compressão medular, embora, na maioria dos casos, o intelecto não seja prejudicado¹⁰; seguimento cardiológico devido a maior possibilidade de doença cardíaca valvar^{6,9,10}, e, polissonografia a cada três anos para avaliação de apneia obstrutiva do sono, associada a avaliação anual da função pulmonar¹⁰. A necessidade do seguimento multiprofissional evidencia o caráter multissistêmico da condição.

A partir deste relato de caso, ressalta-se a importância e o êxito da abordagem multidisciplinar e integral da paciente no Hospital Universitário desde a consulta inicial, uma vez que ela havia sido encaminhada inicialmente para seguimento do diabetes. E, por meio do reconhecimento das alterações fenotípicas pela equipe, foi possível a realização de exames específicos necessários ao diagnóstico, con-

tinuidade com seguimento multidisciplinar e o início do tratamento precoce da MPS.

A literatura médica é escassa acerca da associação da MPS tipo IV A e o DM 1. Encontra-se um relato de caso de uma paciente com diagnóstico tardio. No seguinte relato, uma paciente de 14 anos recebeu o diagnóstico após a investigação inicial de outras morbidades. Com quadro clínico inicial de baixa estatura e diminuição da velocidade de crescimento que evoluiu com dores esqueléticas localizadas. Após evidenciadas alterações fenotípicas compatíveis com MPS, realizada triagem bioquímica, com resultado de glicosaminoglicanos urinários dentro dos limites da normalidade. Porém, em pacientes com MPS IV A, os glicosaminoglicanos urinários podem ser normais, o que dificulta ainda mais o diagnóstico¹¹. Além disso, o diagnóstico prévio existente de diabetes mellitus tipo 1, se tornou um fator de confusão na tentativa de achar uma morbidade causadora em específico¹¹.

Apesar da descrição de vários loci de predisposição do DM1, nenhum deles é o mesmo locus da MPS IV A⁵, tornando o diagnóstico ainda mais desafiador para a equipe assistente. Nesta paciente com uma apresentação incomum de MPS IV A todo o sequenciamento do exoma foi necessário para fazer um diagnóstico definitivo¹¹. Pois caso apenas uma ou nenhuma variante for detectada pelo painel genético, o próximo passo é a realização da análise de deleção ou duplicação direcionada a genes para possibilitar a detecção em éxons e genes inteiros⁹. Após o diagnóstico, foi instituído o tratamento específico com relato de melhora das queixas iniciais de dor e do avanço da doença^{10,11}.

Encontram-se na literatura médica acerca da MPS, a tipo IV A em específico, relatos de caso de investigação inicial de baixa estatura, que têm por conclusão o diagnóstico final de MPS¹². A maioria dos pacientes apresenta baixa estatura devido caráter familiar ou causada por fatores extrínsecos, tais como meio ambiente e nutrição, ou ainda ser de natureza idiopática¹², porém, deve ser considerada a MPS tipo IV A dentro dos diagnósticos diferenciais, uma vez que os demais sinais e sintomas da doença podem ainda não estar evidentes no momento. Por esse motivo, a história e o exame físico devem ser detalhados a fim de buscar achados clínicos que

possam contribuir para o diagnóstico e o tratamento precoces, com o objetivo de evitar as complicações da doença e oferecer aconselhamento genético às famílias^{7,12}. É apropriado realizar a avaliação dos irmãos, mesmo que assintomáticos, a fim de identificar o mais cedo possível aqueles que se beneficiariam do início da TRE¹².

Sendo assim, é de grande importância para a comunidade científica e para os profissionais que trabalham na assistência o conhecimento a respeito da possibilidade da ocorrência da associação de DM1 e MPS tipo IV A, permitindo o reconhecimento, a realização do diagnóstico e o início precoce do tratamento, que terão impacto direto no prognóstico e na qualidade de vida do paciente. No entanto, o conhecimento atual sobre a doença permanece relativamente limitado e são necessários mais estudos sobre o tema.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da associação de diabetes mellitus tipo 1 e mucopolissacaridose tipo IVA A é um desafio, uma vez que é uma associação rara e pouco descrita na literatura. É necessário o conhecimento técnico da equipe multiprofissional, para o reconhecimento precoce, indicação adequada de testes para confirmação diagnóstica e início precoce do tratamento. Ambas as condições apresentam tratamentos específicos disponíveis, que possibilitam melhor prognóstico e melhor qualidade de vida do paciente. Além disso, possibilita a realização do aconselhamento genético, necessário à prevenção da ocorrência em outros membros da família.

REFERÊNCIAS

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-74. doi:10.1111/pedi.13454.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes melito tipo 1. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_diabete_melito.pdf.

- Melo K, Almeida-Pittito B, Pedrosa H. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. DOI: 10.29327/5238993.2023-12, ISBN: 978-85-5722-906-8.
- Neves CJ, Neves S, Castro Oliveira A. Diabetes Mellitus Tipo 1. Revista Portuguesa de Diabetes. 2017;12(4):159-67.
- OMIM. On-line Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University. [cited November 2023]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child. 1995 Mar;72(3):263-7. doi: 10.1136/adc.72.3.263. PMID: 7741581; PMCID: PMC1511064.
- Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2013 Sep-Oct;110(1-2):42-53. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.06.007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose Tipo IV A (Síndrome de Morquio A). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatrio_pcdt_mucopolissacaridosetipoiva_cp_42_2019.pdf.
- National Center for Biotechnology Information. Mucopolysaccharidosis Type IVA - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. [cited 5 Jan 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>.
- Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, et al. Clinical Utility of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome. Drug Des Devel Ther. 2022 Jan 10;16:143-54. doi: 10.2147/DDDT.S219433.
- Rush ET. Atypical presentation of mucopolysaccharidosis type IVA. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jun 7;8:8-12. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.05.006. PMID: 27331011; PMCID: PMC4909711.
- Ferreira JMD, Magalhães-Silva KA, Ventureli KA, Goulart LS, Rodrigues MT, Carneiro ZA, et al. Síndrome de Morquio A: diagnóstico diferencial na baixa estatura desproporcionada na infância. Resid Pediatr. 2022;12(1):1-6. DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-275.

DECLARAÇÕES

Agradecimentos

Agradecimento especial à empresa Biomarin Brasil Farmacêutica pela disponibilização do kit para realização do painel de displasias esqueléticas. A ação possibilitou a investigação do diagnóstico e o melhor seguimento da paciente.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 75916523.2.0000.5071 e parecer 135104/2023.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Laurentino Proença Filho, 400, apto. 303 Jardim da Penha, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29060-440.

Disseminated juvenile paracoccidoidomycosis evolving with portal hypertension: a case report

Paracoccidoidomicose juvenil disseminada evoluindo com hipertensão portal: um relato de caso

Taciana de Souza Bayão^{1,2}, Giovanna Barille^{1,2}, Lucas Rodrigues Diniz^{1,2}, Cláudia Biasutti^{1,2}, Aloísio Falqueto^{1,2}

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

E-mail:

tacianadesouzabayao@gmail.com

Copyright:

Copyright © 2024 Taciana de Souza Bayão, Giovanna Barille, Lucas Rodrigues Diniz, Cláudia Biasutti, Aloísio Falqueto

License:

This is an Open Access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International.

Submitted:

2024/1/23

Approved:

2024/3/21

ISSN:

2446-5410

ABSTRACT

Introduction: Juvenile paracoccidoidomycosis (PCM), a disease caused by fungi of the genus *Paracoccidioides*, requires high clinical suspicion, as a range of differential diagnoses are possible. **Case report:** This report describes a patient diagnosed with juvenile PCM who, due to low adherence to treatment, developed a more extensive fungal invasion within eight years, causing portal hypertension due to portal vein thrombosis. This is a rare and serious manifestation. **Conclusion:** Only six similar reports were identified in the medical literature, through a search in the databases of the *Pubmed* and *Scielo* platforms.

Keywords: Paracoccidoidomycosis; Portal hypertension ; Paracoccidioides.

RESUMO

Introdução: A paracoccidoidomicose juvenil (PCM), doença causada pelos fungos do gênero *Paracoccidioides*, exige alta suspeição clínica, já que uma gama de diagnósticos diferenciais é possível. **Relato de caso:** Neste relato é descrito um paciente com diagnóstico de PCM forma juvenil que devido à baixa adesão ao tratamento evoluiu em oito anos para uma invasão fúngica mais extensa, ocasionando hipertensão portal por trombose de veia porta. Esta é uma manifestação clínica rara e grave. **Conclusão:** Foram identificados somente seis relatos similares na literatura médica, por meio de busca nas bases de dados das plataformas *Pubmed* e *Scielo*.

Palavras-chave: Paracoccidoidomicose; Hipertensão portal; Paracoccidioides.

INTRODUCTION

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic fungal disease caused by different species of microorganisms belonging to the genus *Paracoccidioides*. Until the beginning of the 21st century, *Paracoccidioides brasiliensis* was considered the only species causing PCM. Currently, *P. lutzii*, *P. brasiliensis sensu stricto*, *P. americana*, *P. restripiensis* and *P. venezuelensis* are the known species in the genus *Paracoccidioides*^{1,2}.

The disease is endemic to Central and South America. The incidence of PCM in Brazil varies from 1 to 4 cases for every 100,000 inhabitants per year in endemic locations in the Southeast and South regions. Human beings are mainly infected in the field, during agricultural activities. Rural workers between 30 and 60 years old are the population with the highest incidence of the disease, with a ratio of twenty men for every one woman affected^{1,3}.

The juvenile PCM, also called acute/subacute, is described in less than 20% of patients. We describe below a case of a patient diagnosed with juvenile form of PCM which due to low adherence to treatment, evolved over eight years into a more extensive fungal invasion, causing rare forms of disease presentation.

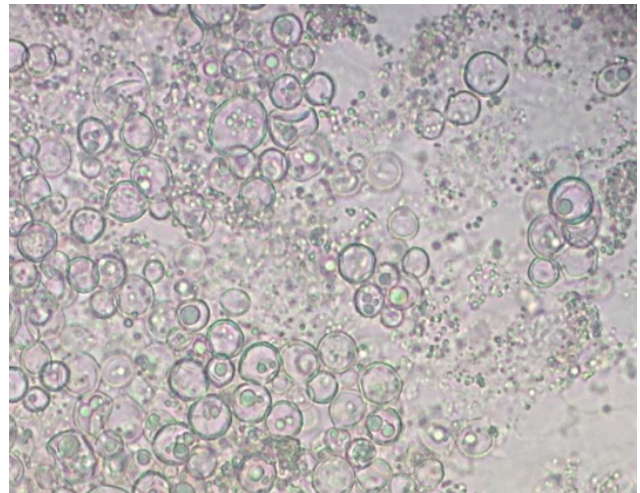
CASE REPORT

Male, rural worker, non-smoker and non-drinker, born and resident in a rural area of Espírito Santo - Brazil, was referred to the outpatient clinic of the Hospital Universitário Cassiano Antonio Mo-

raes (HUCAM/UFES) in May 2015, at the age of 23. At the time, he reported six months of feverish peaks, adynamia and weight loss of 7kg. On physical examination, he was edematous, with lesions in the oral cavity, skin ulcers on the face, cervical and inguinal lymphadenopathy, as well as non-painful hepatosplenomegaly (Figure 1).

At that time, serology for aspergillosis, histoplasmosis, HIV, syphilis, hepatitis B and C, and antigen testing for cryptococcosis were negative. Tests for tuberculosis (AFB and culture for *Mycobacteria*) in the lymph node were also negative. CT (Computed tomography) scans of the neck, chest and abdomen in 2015 showed multiple adenomegaly and hepatosplenomegaly with preserved echotextures. The diagnosis of PCM was made through cervical lymph node aspirate with visualization of yeasts characteristic of *Paracoccidioides sp.* (Figure 2), was initiated

FIGURE 2. Multiple budding yeasts observed on direct mycological examination of cervical lymph node aspirate



Source: Authors.

FIGURE 1. Juvenile form (acute/subacute) of PCM A- Gingivostomatitis B- Multiple fistulized lymph nodes in the cervical, submandibular and inguinal chains



Source: Authors.

for 4 weeks treatment with liposomal amphotericin B at a dose of 5 mg/kg/day.

The patient presented a satisfactory response and maintenance was carried out with an oral prescription of Sulfamethoxazole + Trimethoprim. However, due to poor medication adherence, there were several returns for outpatient consultations where the patient was symptomatic. In 2018, he complained of inflammatory thoracic lumbosacral pain, and bone involvement by PCM was identified through imaging (Figure 3).

FIGURE 3. Spine magnetic resonance imaging (MRI) in November-2018: infiltrative bone lesions, short tau inversion recovery (STIR) sequence demonstrating involvement of the third thoracic vertebra

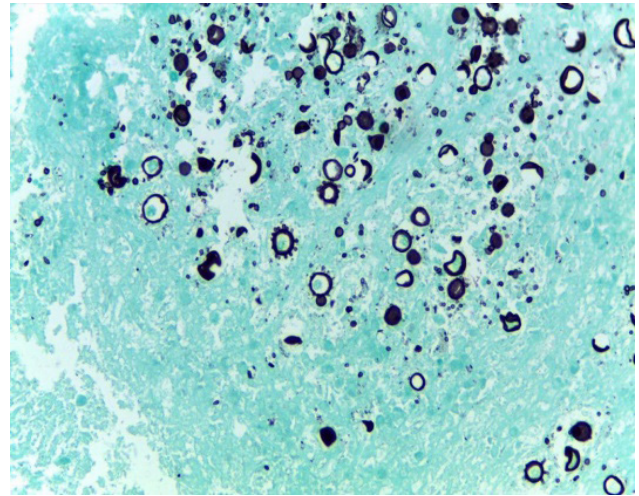


Source: Authors.

In December 2021, he suffered abdominal trauma, requiring an emergency splenectomy. In the histopathological examination of the spleen, an abscess measuring approximately 6cm was identified, with the fungus visible in this organ (Figure 4).

In July 2022, he developed intense dyspnea with a massive pleural effusion on the right. At that time, the rapid molecular test, AFB and pleural fluid culture were positive for tuberculosis, as well as the direct test for sputum fungi positive for PCM, therefore, the RHZE regimen was started in addition to a new cycle of amphotericin. In October 2022, the patient was readmitted to the hospital with massive ascites, with laboratory analysis of abdominal fluid suggesting portal hypertension (serum albumin gradient and ascitic fluid albumin: 2.06 | protein: 0.53)

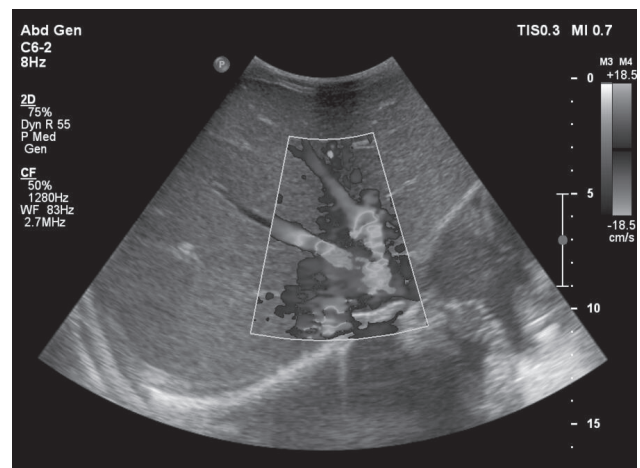
FIGURE 4. Histological section of the spleen stained by the Grocott method with yeast cells from the *Paracoccidioides* sp. in organizing granulomas and suppurative infiltrates



Source: Authors.

with exclusion of etiology alcoholic, autoimmune and other infections such as peritoneal tuberculosis. Sequential testing for microorganisms in feces was also negative. Upper digestive endoscopy (15/09/2022) demonstrated moderate hypertensive gastropathy, and tomography of the abdomen and pelvis (15/09/2022) showed an increase in the amount of free intra-abdominal fluid, with liver shape, contours and dimensions normal, without evidence of focal lesions. Abdominal USG with Doppler (09/23/2022) identified portal vein thrombosis (Figure 5). In this context, the cause of portal hypertension was attributed to the diagnosis of PCM.

FIGURE 5. Ultrasound imaging (USG) of the upper abdomen in September-2022: cavernomatous transformation of the portal vein (signs of old thrombosis)



Source: Authors.

It is observed that throughout the years 2015, 2018, 2021 and 2022, several treatment attempts were made with cycles of liposomal amphotericin B, in doses between 50 and 100 mg/kg. However, there were several moments of treatment abandonment, whether due to poor adherence, imprisonment in the prison system between 2016-2020 or difficulty accessing the health service.

In November 2022, the patient is admitted to the ICU due to respiratory failure secondary to bilateral pleural effusion and severe malnutrition. In December/2022, eight years after the diagnosis of the disease, he died.

DISCUSSION

Juvenile PCM is a clinical form that affects men and women equally, mainly children and young adults. Once inhaled in the form of a conidium, the fungus reaches the lower airways, leading to the activation of the local inflammatory cellular response. A robust Th1 immune response composed of neutrophils and macrophages prevents the spread of this microorganism. When the infection is not promptly contained, it evolves into a systemic disease within weeks to months after exposure, constituting juvenile PCM^{1,4}.

The individual who becomes ill from juvenile PCM usually presents lymphadenopathy with eventual suppuration, skin lesions, fever and anorexia. Clinical suspicion for PCM should be high, especially in endemic regions, as a range of differential diagnoses are possible, such as infections by viruses, mycobacteria and other fungi^{2,4}.

This present study demonstrates a case of portal hypertension caused by PCM. This is a rare and serious manifestation. Six reports were identified in the medical literature, through a search in the databases of the *Pubmed* and *Scielo* platforms, with the following descriptors: “paracoccidoidomycosis” + “portal hypertension”. Among these cases, we highlight that one individual was coinfecting with schistosomiasis and the other with hepatitis C, diseases classically described as causes of portal hypertension^{4,5}. Furthermore, hepatic involvement by PCM is also described in the medical literature as

a consequence of perihepatic lymph node obstruction, inflammatory ductal fibrosis or even periampullary obstructive lesion, resulting in jaundice due to cholestatic syndrome^{4,5,6,7,8,9,10}. The rare cases that indicate this clinical manifestation highlight the importance of the differential diagnosis of PCM with proliferative diseases and periampullary tumors.

The patient in our clinical report had no history of alcoholism nor positive antibodies to autoimmune diseases. His viral serologies collected annually were negative, as were the negative stool tests in multiple samples, ruling out hypotheses such as schistosomiasis. In this patient, the anatomy of the bile ducts had an anatomical appearance and the liver did not appear cirrhotic, data observed in abdominal tomography scans performed over the eight years of PCM evolution. The evidence of portal hypertension secondary to portal vein thrombosis is corroborated by the USG of the abdomen with Doppler performed in September 2022, indicating the cavernomatous transformation of the portal vein. The histopathological evaluation of the spleen, carried out in 2021, already suggested this complication. However, we emphasize that liver biopsy would be the gold standard test in case of diagnostic doubt^{2,5}.

Another relevant fact in this report is bone invasion by PCM, which should always be remembered when complaining of acute/subacute low back pain. Osteoarticular involvement is rare, estimated to occur in less than 20% of patients with disseminated PCM, making it necessary to exclude other possible diagnoses such as bone tuberculosis. Bone injuries reported in the medical literature are mainly in the chest and shoulder girdle. Lesions in the spine are rarely described, they affect the vertebral bodies and extend to the pedicle^{1,11}.

Furthermore, the patient also presented, concomitantly with systemic mycosis, pleural involvement by *Mycobacterium tuberculosis*, as in addition to severe immunosuppression caused by the underlying disease, he also presented another important epidemiological factor: being deprived of liberty^{1,2}. It is estimated that almost 20% of individuals diagnosed with PCM may develop tuberculosis together^{1,2,3,12}.

Therefore, the present clinical case demonstrates a prolonged evolution of the juvenile form,

leading to severe immunosuppression lasting over eight years and resulting in death. It is noteworthy that *Paracoccidioides sp.* are sensitive to sulfonamides, azoles and amphotericin B. To treat infection caused by these microorganisms, antifungals such as itraconazole and clotrimazole are used for mild/moderate forms. Amphotericin B, on the other hand, is reserved for severe or persistent forms, with the liposomal presentation being better indicated, due to lower toxicity¹. Thus, despite several treatment attempts made in this patient, it is likely that both the recurrent abandonment of therapies and the state of advanced immunosuppression associated with tissue fibrosis caused by the fungus contributed to a degree of tolerance to treatment with amphotericin B. We emphasize that no solid evidence is found in the medical literature to support primary or secondary resistance of the fungus to the recommended antifungals^{1,2,4}.

CONCLUSION

PCM is a systemic mycosis with high morbidity, mainly due to late diagnosis. The deaths are related to the spread of the disease, leading to respiratory failure and adrenal insufficiency. As it does not require compulsory notification, we do not have data on its real incidence and prevalence in our country^{1,2}. It is urgent to expand the scientific production of epidemiological data, diagnoses and treatments on this neglected tropical disease, in order to provide health improvements for populations. Furthermore, therapeutic adherence is essential for the success of treatment. Analysing the current context of PCM and the outcome of our patient we suggest, at a public health level, the organization of a treatment control program for PCM, in a similar way to what already exists for tuberculosis and can even coexist in the same centers.

REFERENCES

1. Peçanha PM, Peçanha-Pietrobon PM, Grão-Velloso TR, Rosa Júnior M, Falqueto A, Gonçalves SS. Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 18;8(10):1098. doi: 10.3390/jof8101098.
2. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Sep-Oct;50(5):715-740. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017.
3. Peçanha PM, Batista Ferreira ME, Massaroni Peçanha MA, Schmidt EB, Lamas de Araújo M, Zanotti RL, et al. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep;97(3):836-844. doi: 10.4269/ajtmh.16-0790.
4. Macedo PM, Almeida-Paes R, Freitas DFS, Brito-Santos F, Figueiredo-Carvalho MHG, Soares JCA, et al. Hepatic Disease with Portal Hypertension and Acute Juvenile Paracoccidioidomycosis: A Report of Two Cases and Literature Review. *Mycopathol*. 2017 Oct;182(9-10):915-919. doi:10.1007/s11046-017-0152-6.
5. Marchiotti MC, Cabral JN, Zangirolami JW, Bressa, JAN. Paracoccidioidomycose subaguda septicêmica levando a infarto esplênico e trombose de veia porta no indivíduo imunocompetente: a propósito de um caso. *Braz J Infect Dis*. 2021 25(S1), 101443. doi:10.1016/j.bjid.2020.101443
6. Stringuini FA, Naback PO, Araújo LF, Lima RB, Martins CJ. Severe paracoccidioidomycosis, with a fatal outcome and incidence related to an environmental event. *Br J Dermatol*. 2023 98(1), 133-137. doi:10.1016/j.abd.2021.12.006
7. Rocha FL, Araújo TD. Acute paracoccidioidomycosis in a 40-year-old man: a case report and literature review. *Mycopathol*. 2017 Dec;182(11-12):1095-1099. doi: 10.1007/s11046-017-0196-7.
8. Bermudes FT, Pareja HBJ, Sannino CP, Dias LVP, Sakamoto MNG, Saab J, et al. Paracoccidioidomycosis causing Cholestatic Syndrome: a case report. *Braz. J. Hea. Rev*. 2022 Oct.13;5(5):20561-73. doi:10.34119/bjhrv5n5-223.
9. Filho FB, Sgarbi I, Domingos SFS, Sampaio RC, Queiroz RM, Fonseca SNS, Hay RJ, Towersey L. Acute paracoccidioidomycosis with duodenal and cutaneous involvement and obstructive jaundice. *Med Mycol Case Rep*. 2018 Jan 12;20:21-25. doi: 10.1016/j.mmcr.2018.01.005.
10. Cazzo E, Ferrer JA, Chaim EA. Obstructive jaundice secondary to paracoccidioidomycosis. *Trop Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;36(1):46-7. doi: 10.7869/tg.244.
11. Savarese LG, Monsignore LM, Hernandez MA, Martinez R, Nogueira-Barbosa MH. Magnetic resonance imaging findings of paracoccidioidomycosis in the musculoskeletal system. *Trop Med Int Health*. 2015 Oct;20(10):1346-54. doi: 10.1111/tmi.12552.
12. Rodrigues FB, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000- cases series from a hyperendemic area on the Southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(3):546-50. doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0084.

DECLARATIONS

Acknowledgments

We thank the Department of Medical Clinic and Division of Infectious Diseases - Federal University of Espírito Santo (UFES-BR) and the assistance and administrative teams of the Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (UFES-BR).

Author Contributions

Design: ABC, DEF, GHI. Research: ABC, DEF, GHI. Methodology: ABC, DEF, GHI. Data collection: ABC, DEF, GHI. Data processing and analysis: ABC, DEF, GHI. Writing: ABC, DEF, GHI. Revision: ABC, DEF, GHI. Approval of the final version: ABC, DEF, GHI. Supervision: ABC, DEF, GHI.

Funding

The article was self-funded.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethics Committee Approval

This study was approved by the Research Ethics Committee, under the CAAE number 70430023.7.0000.5071 of the Federal University of Espírito Santo (UFES).

Availability of Research Data and Other Materials

Research data and other materials can be obtained by contacting the authors.

Responsible Editors

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Correspondence Address

Rua Doutor Vicente Bretas Cupertino, 384, casa, Centro, Santo Antonio do Grama/MG, Brasil. CEP: 35388-000.

Histoplasmose gastrointestinal simulando doença de Crohn em paciente imunossuprimido: relato de caso

Gastrointestinal histoplasmosis simulating crohn's disease in an immunosuppressed patient: a case report

Caio Guimarães Araújo¹, Jarom de Paula Maia¹, Claudia Biasutti¹, Esteban Sadovsky¹, Maria da Penha Zago-Gomes¹

RESUMO

Introdução: A histoplasmose é infecção fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*. É uma doença que pode ser oportunista nos indivíduos imunossuprimidos, sendo comum a evolução para a forma disseminada. A histoplasmose gastrointestinal é uma das apresentações mais habituais da forma disseminada, porém de difícil diagnóstico. **Relato do caso:** Mulher, 37 anos, sabidamente infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) há 14 anos, em tratamento irregular, internada há uma semana por diarreia crônica e perda ponderal. Colonoscopia evidenciou íleite e colite ulcerada extensa, sendo realizadas biópsias seriadas de íleo até reto. Endoscopia digestiva alta evidenciou pequena úlcera ativa na cárdia, além de pangastrite e bulboduodenite erosivas, locais escolhidos para biópsias. Os exames histopatológicos das biópsias evidenciaram *Histoplasma* spp, quando foi iniciada a anfotericina B por 14 dias, possibilitando melhora dos sintomas e alta hospitalar em uso de itraconazol oral. **Conclusão:** A histoplasmose gastrointestinal é uma doença comum em imunossuprimidos, porém raramente diagnosticada, sendo o envolvimento do trato digestivo clinicamente detectável em três a 12% dos casos. Os métodos diagnósticos são variados, mas deve-se dar preferência aos de boa sensibilidade. É necessário estar atento aos diagnósticos diferenciais, pois muitas vezes os achados clínicos, radiológicos e endoscópicos podem mimetizar outras condições clínicas. O diagnóstico equivocado pode ter resultados catastróficos, pois a histoplasmose disseminada é fatal quando o tratamento adequado não é instituído. A escolha terapêutica é baseada na gravidade da doença, sendo necessária a realização de tratamento de manutenção até que haja restauração do sistema imunológico do paciente.

Palavras-chave: Histoplasmose disseminada; *Histoplasma capsulatum*; Infecções oportunistas; HIV.

ABSTRACT

Introduction: Histoplasmosis is a fungal infection caused by *Histoplasma capsulatum*. Its most common presentation occurs in immunocompromised patients, where progression to the disseminated form of the infection is more frequent. Gastrointestinal histoplasmosis is one of the most frequent presentations of the disseminated form, but it is rarely diagnosed. **Case presentation:** Female patient, 37 years old, diagnosed with HIV 14 years ago, undergoing irregular treatment. Admitted due to chronic diarrhea and weight loss. Colonoscopy showed ileitis and extensive ulcerated colitis, and serial biopsies were performed from the ileum to the rectum. Upper digestive endoscopy revealed an active ulcer in the cardia, pangastritis and erosive bulboduodenitis, and biopsies were performed in these regions. The histopathological analysis of both exams showed frequent yeast-like structures suggestive of *Histoplasma capsulatum*. Treatment with amphotericin B lipid complex was started and, after 14 days, the patient was discharged from hospital using oral itraconazole with improvement in symptoms. **Conclusion:** Gastrointestinal histoplasmosis is a common infection in immunosuppressed individuals, but is rarely diagnosed. Diagnostic methods are varied, but preference should be given to those that present good sensitivity and rapid diagnosis. It is necessary to be aware of differential diagnoses, as clinical, radiological and endoscopic findings can often mimic other clinical conditions. Misdiagnosis can lead to catastrophic results, as disseminated histoplasmosis is fatal if left without adequate treatment. The choice of treatment is based on the severity of the disease, requiring maintenance treatment until there is adequate restoration of the patient's immune system.

Keywords: Disseminated histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; Opportunistic infections; HIV.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

caioguimaraes.cmb@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Caio Guimarães Araújo, Jarom de Paula Maia, Claudia Biasutti, Esteban Sadovsky, Maria da Penha Zago-Gomes.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

14/2/2024

Aprovado:

21/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é infecção micótica invasiva causada pela inalação dos esporos do fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*¹. Endemias foram registradas em todo o mundo, inclusive no Brasil, tendo os seguintes fatores de risco: espeleologia, agricultura, escavação e viagens para regiões endêmicas².

A infecção pode acometer tanto os indivíduos imunocompetentes como os imunossuprimidos, particularmente os infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que desenvolveram a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)³. Atualmente é a micose endêmica mais diagnosticada nesta população⁴.

A doença se manifesta mais comumente no trato respiratório na forma de histoplasmose pulmonar aguda ou crônica e, nos casos mais graves, pode evoluir para a forma disseminada através de propagação hematogênica do fungo, levando ao acometimento de múltiplos órgãos, como a pele, medula óssea, glândulas adrenais, linfonodos, sistema nervoso central, fígado, baço e trato gastrointestinal^{1,5}. A forma disseminada ocorre mais frequentemente nos pacientes imunossuprimidos com contagem de células T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³, e é invariavelmente fatal caso não tratada⁴.

A exata incidência da histoplasmose gastrointestinal é desconhecida, pois apesar desses órgãos serem afetados comumente na forma disseminada, raramente o diagnóstico é realizado, visto que a maioria dos indivíduos se mantém assintomático^{1,3}. Dentre os pacientes com infecção do trato gastrointestinal, os sintomas ocorrem em cerca de três a 12% dos indivíduos⁶. Além disso, a maioria dos sintomas como diarreia e dor abdominal são inespecíficos, tornando o diagnóstico de histoplasmose raramente pensado, particularmente nas áreas não endêmicas, fato que pode gerar atrasos no diagnóstico e no tratamento⁴.

O objetivo deste trabalho é compartilhar um caso clínico de histoplasmose gastrointestinal, pelas dificuldades no diagnóstico e manejo de uma infecção raramente reconhecida. Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Cassiano Antonio Moraes (UFES) com o número de parecer 6.341.019.

RELATO DE CASO

Mulher de 37 anos, natural e residente na região metropolitana da cidade de Vitória/ES, em região com acesso a saneamento básico, trabalhando como auxiliar de serviços gerais na área de higienização há 9 anos. Possui diagnóstico de HIV há 14 anos e estava sem a terapia antirretroviral (TARV) até março de 2023, quando retornou ao ambulatório e foi reintroduzida a medicação e seguida de forma regular. O esquema terapêutico atual consistia na combinação de tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG), sendo a terceira linha de tratamento da paciente, vigente desde 2019. Já havia feito uso prévio de TDF, 3TC e efavirenz (EFV) como esquema de primeira linha, além de zidovudina (AZT), 3TC, lopinavir e ritonavir (LPV/r) como esquema de segunda linha, todos de forma irregular. Negava outras comorbidades, uso de outras medicações, história de etilismo ou internações recentes. Tabagista de longa data, com carga tabágica de 9,5 maços-ano. Em julho de 2023 compareceu a nova consulta com diarreia líquida há um ano, sem produtos patológicos e com despertar noturno, associado a inapetência, dor epigástrica, vômitos recorrentes e perda ponderal de 12 Kg neste período. Há dois meses apresentava dor abdominal difusa, febre e sudorese noturna por cerca de duas a três vezes por semana. Negava ocorrência de dispneia, tosse ou outros sintomas. Após avaliação ambulatorial, foi encaminhada para internação no hospital universitário. Apresentava-se emagrecida, hipocorada, desidratada, com dor abdominal difusa, sem sinais de peritonite ou presença de visceromegalias à palpação abdominal. Na oroscopia notavam-se lesões esbranquiçadas aderidas na lateral e dorso da língua. Foram visualizadas lesões crostosas em cicatrização no ombro direito e região direita do dorso, além de múltiplas linfonodomegalias nas regiões axilares, submandibular e cervical, todas medindo entre um e 1,5 centímetros, móveis, indolores, não aderidos aos planos profundos e sem sinais flogísticos.

Os exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica e normocrômica (Hb 9,4 g/dL; VCM 84,2 fl; HCM 28,9 pg), hiponatremia (123 mEq/L), hipofosfatemia (2,2 mg/dL), hipoalbuminemia (1,8 g/dL), hipovitaminose D (8,8 ng/mL) e alteração das enzimas canaliculares (gamaglutamil transferase 60 U/L; fos-

fatase alcalina 532 U/L). A dosagem de vitamina B12, potássio, função renal e transaminases se encontravam dentro dos valores de referência. Apresentava sorologias negativas para histoplasmoze, paracoccidiodomicose, hepatite B, hepatite C e sífilis. A pesquisa de anticorpos IgG contra hepatite A e toxoplasmose foram positivas. A carga viral para o HIV, dosada três meses após a reintrodução da TARV seguida de forma regular, encontrava-se indetectável e a quantificação de linfócitos T CD4⁺ em 36 células/mm³. As amostras de fezes foram enviadas para análise, com resultados negativos para parasitoses oportunistas, pesquisa de toxinas A e B para *Clostridioides difficile*, protozooscopia e helmintoscopia. Não foi enviado material para coprocultura. As lesões crostosas da pele do ombro e dorso direitos foram submetidas à citologia esfoliativa, com quadro citológico compatível com dermatite herpética. Além disso, foi realizada punção aspirativa por agulha fina nos linfonodos submandibular e cervical esquerdos, que se encontravam com diâmetro aumentado ao exame físico, mas ambos apresentavam ácinos serosos e células ductais sem atipias.

A enterotomografia identificou espessamento parietal concêntrico com acentuação de captação de contraste na camada interna do íleo terminal, além de esplenomegalia e múltiplas linfonodomegalias abdominais e pélvicas. A tomografia computadorizada do abdômen, realizada um mês após a enterotomografia citada anteriormente, mostrou linfonodomegalias semelhantes àquelas visualizadas em exame de imagem prévio, além de pequena quantidade de líquido livre intracavitário e espessamento parietal difuso e realce mucoso proeminente das alças intestinais, dessa vez com acometimento de outras regiões que não apenas o íleo terminal (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax evidenciou linfonodomegalias mediastinais e cervicais medindo, respectivamente, até 1,5 e 2,8 cm em seu maior diâmetro.

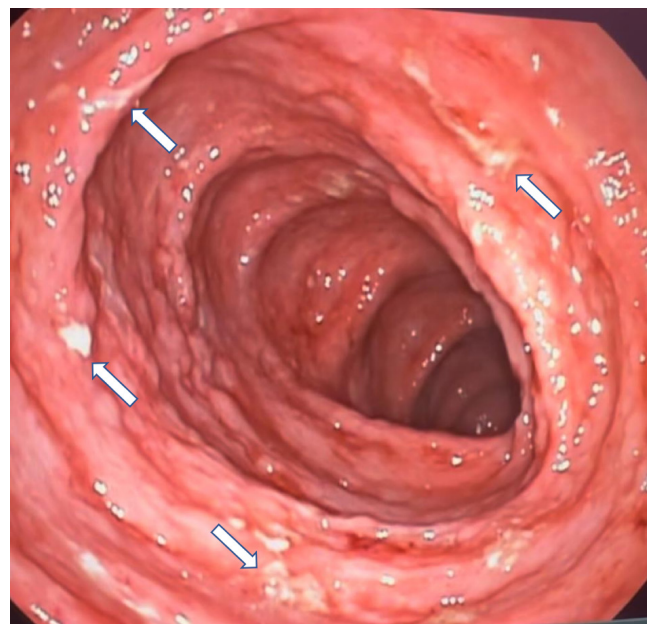
A colonoscopia foi realizada até 10 cm do íleo terminal, com bom preparo do cólon. No íleo terminal foi visualizada mucosa com enantema, edema e algumas úlceras profundas, com observação até camada muscular, medindo entre 1,5 e 2 cm. Em todo o cólon e reto foi visto mucosa com edema e enantema difusos, friabilidade e múltiplas úlceras profundas de tamanhos variados, medindo entre um e dois centímetros (Figuras 2 e 3).

FIGURA 1. Imagem de tomografia computadorizada do abdômen



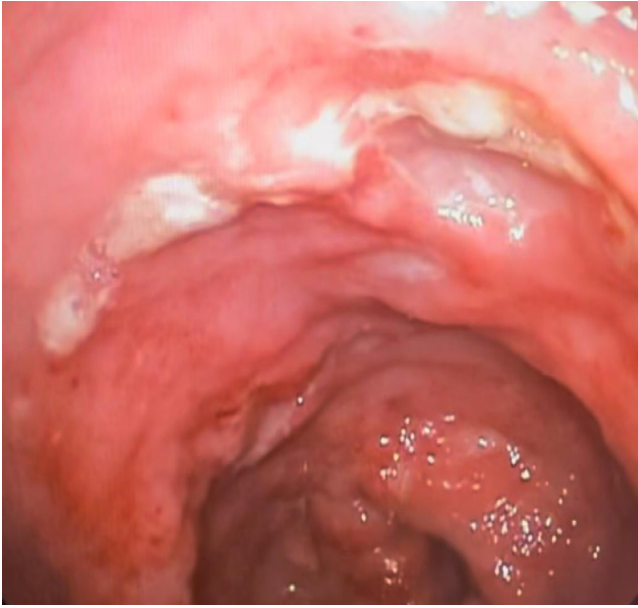
A tomografia mostra espessamento parietal difuso e realce mucoso proeminente das alças intestinais (setas brancas), além de inúmeras linfonodomegalias intra-abdominais (setas vermelhas). Fonte: Os autores.

FIGURA 2. Imagem de colonoscopia com colite ulcerada extensa



Observa-se mucosa com intenso edema, enantema e friabilidade, com múltiplas úlceras de tamanho, forma e profundidade variados (setas brancas). Fonte: Os autores.

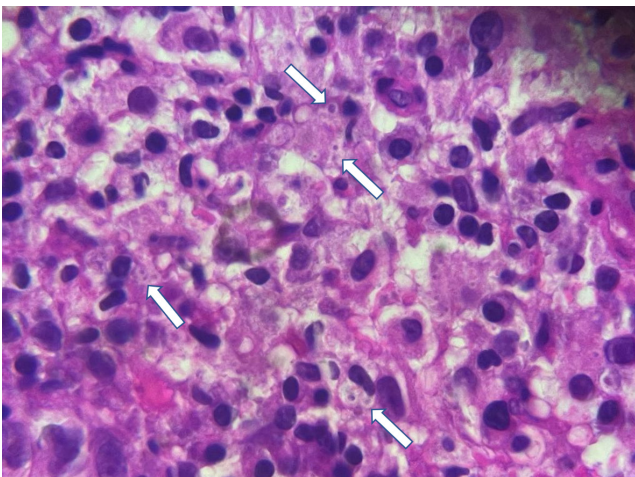
FIGURA 3. Imagem de colonoscopia, evidenciando a presença de úlcera profunda no cólon



Observa-se fundo recoberto por fibrina e entremeada por mucosa edematosa e enantema. Fonte: Os autores.

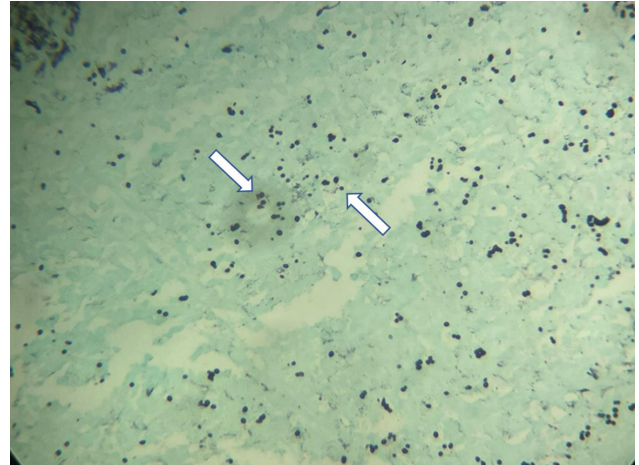
Foram realizadas biópsias seriadas de íleo, cólon direito, cólon esquerdo e reto, incluindo centro e borda das úlceras, além das áreas não ulceradas da mucosa inflamada. Na análise histopatológica foram evidenciadas no íleo, cólons e reto, respectivamente, ileíte crônica granulomatosa ulcerada, colite crônica granulomatosa necrosante e ulcerada e retite crônica granulomatosa necrosante e ulcerada. Em todas as amostras foram identificadas frequentes estruturas leveduriformes sugestivas de *Histoplasma* sp. (Figuras 4 e 5).

FIGURA 4. Estruturas leveduriformes no interior de macrófagos sugestivas de *Histoplasma* sp. em mucosa do cólon (setas brancas)



Fonte: Os autores.

FIGURA 5. Análise pela coloração de metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS)



Análise amplamente utilizada para detectar fungos, sendo visualizadas com maior facilidade as estruturas leveduriformes sugestivas de *Histoplasma* sp. em mucosa do cólon (setas brancas). Fonte: Os autores.

A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) foi negativo em todas as amostras. A endoscopia digestiva alta mostrou úlcera em atividade na região de cárdia, com bordas enantematosas e fundo recoberto por fibrina, medindo cerca de 0,4 cm. Também foi identificada pangastrite erosiva elevada, intensa, de corpo e antro e bulboduodenite enantematosa intensa. As biópsias da mucosa gástrica foram realizadas na lesão ulcerada da cárdia, corpo e antro gástrico, sendo os histopatológicos compatíveis com gastrite crônica ativa ulcerada e granulomatosa. As biópsias de bulbo e segunda porção duodenal evidenciaram através do histopatológico duodenite crônica ativa com infiltração histiocitária da lâmina própria. A pesquisa de fungos na úlcera de cárdia e no duodeno foram positivas e consistentes com *Histoplasma* sp. As pesquisas de BAAR foram negativas em todas as amostras.

Após o diagnóstico histológico, foi iniciado tratamento com anfotericina B complexo lipídico por 14 dias. A paciente apresentou redução significativa dos sintomas, com melhora gradual da diarreia e dor abdominal, além de melhora da hiporexia. Recebeu alta hospitalar em uso contínuo de terapia antirretroviral (TARV) e de itraconazol oral na dose de 400mg por dia, na fase de consolidação, e posteriormente, 200mg por dia como profilaxia de recorrência da histoplasmose gastrointestinal, visto que a paciente mantinha uma contagem de linfócitos T CD4⁺ menor de 200 células/mm³. Após a alta

hospitalar, manteve seguimento ambulatorial regular e, nas consultas subsequentes, apresentando-se assintomática, em uso regular das medicações prescritas, com ganho de peso ao exame físico.

DISCUSSÃO

A histoplasmose gastrointestinal é uma das infecções oportunistas que deve ser aventada como hipótese diagnóstica em pacientes imunossuprimidos com sintomas do trato digestivo, principalmente quando predominam a diarreia crônica e a perda ponderal. Apesar do envolvimento do trato gastrointestinal ser comum na histoplasmose disseminada, as manifestações clínicas são consideradas raras, ocorrendo entre três e 12% dos casos e, mesmo quando presentes, muitas vezes são inespecíficas^{1,4,6}. Os sinais e sintomas mais comuns incluem diarreia crônica, perda ponderal, dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia, sudorese noturna e hepatoesplenomegalia^{1,2,3}. Outros sintomas menos frequentes são o surgimento de lesões perianais, constipação, distensão abdominal, odinofagia, hematêmese e icterícia². O caso relatado apresentava sintomas inespecíficos, predominando a diarreia crônica e a síndrome consumptiva, além de achados como linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia ao exame físico e nos exames de imagem.

Os fatores de risco para a ocorrência de histoplasmose disseminada incluem AIDS, uso de medicações imunossupressoras, extremos de idade, pacientes transplantados e portadores de distúrbios imunológicos primários, como a imunodeficiência comum variável^{1,3}. Nos pacientes com HIV e contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 200 células/mm³, essa forma da infecção pode ser desencadeada⁴. No presente relato, o uso irregular da TARV contribuiu para o agravamento do status imunológico da paciente, que tinha contagem de linfócitos T CD4⁺ em 36 células/mm³, possivelmente o principal fator no desenvolvimento da histoplasmose gastrointestinal. A carga viral do HIV encontrava-se indetectável, porém este exame foi realizado quando a paciente estava em tratamento regular há três meses com esquema composto por TDE, 3TC e DTG. Desde 2018, este é o esquema endossado pela

Organização Mundial de Saúde (OMS) como TARV de primeira linha para a maioria dos adultos e adolescentes, recentemente diagnosticados com o HIV, sendo eficaz e seguro, porém sem dados quanto à segurança e tolerabilidade em pacientes que já fizeram uso de outros esquemas⁷. Em março de 2023, o estudo de Suárez-García e colaboradores avaliou a eficácia e a tolerância da combinação de DTG e 3TC entre indivíduos virgens de tratamento e naqueles que estavam em tratamento prévio por outro esquema terapêutico. Tratava-se de coorte prospectiva multicêntrica da Rede Espanhola de Pesquisa sobre HIV/AIDS (CoRIS) durante 2018 a 2021, incluindo um total de 2160 pacientes, que concluiu ser eficaz e bem tolerada em ambos os grupos.

Dentre os indivíduos que não eram virgens de tratamento e foram submetidos à substituição para esquema contendo DTG/3TC, o estudo mostrou que mais de 95% permaneceram com carga viral indetectável após 24 e 48 semanas da substituição medicamentosa⁸. A paciente relatada fez uso regular da medicação a partir de março de 2023. Após 12 semanas de uso contínuo do TDE, 3TC e dolutegravir, na internação no hospital universitário, a dosagem da carga viral do HIV estava abaixo de 50 cópias/mL.

Os tecidos linfóides da boca ao ânus podem ser acometidos pela histoplasmose disseminada, sendo o intestino o local de envolvimento mais comum, particularmente o íleo terminal e o ceco, devido maior abundância de tecidos linfóides. O comprometimento do estômago é raro². Os achados endoscópicos podem incluir ulcerações isoladas ou difusas, edema e enantema da mucosa, massas que simulam neoplasias, lesões polipóides e estenoses ou obstruções secundárias ao espessamento concêntrico da mucosa^{2,3}, quadros endoscópicos que mimetizam outras doenças, tais como: doença de Crohn, tuberculose intestinal, linfoma e cânceres, podendo levar a diagnósticos errôneos³. No caso descrito, a paciente apresentava ulcerações profundas entremeadas por mucosa edemaciada e enantematosa em todo o cólon, além de acometimento de trato gastrointestinal alto, incluindo o estômago e duodeno, que não é comumente visto na histoplasmose gastrointestinal. A infecção, neste caso, mimetizou o aspecto endos-

cópico da doença de Crohn com envolvimento do trato gastrointestinal superior e ileocolônico, afastado após análise histopatológica.

As alterações radiológicas na histoplasmose disseminada são frequentes, porém geralmente inespecíficas⁴. No acometimento gastrointestinal, os achados radiológicos incluem espessamento da parede intestinal, presença de massas intra-abdominais, obstrução intestinal e pneumoperitônio. Outros achados frequentes na histoplasmose disseminada incluem hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares e linfonodomegalias generalizadas¹. No caso apresentado, os exames de imagem evidenciaram alterações inespecíficas, conforme descrito acima.

Atualmente, uma gama de exames complementares pode ser utilizada para o diagnóstico da histoplasmose disseminada, incluindo culturas para fungos, detecção de antígenos do *H. capsulatum*, pesquisa de anticorpos contra o fungo e exame microscópico direto³. Apesar da cultura tecidual ser considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, os resultados podem demorar de quatro a seis semanas, atrasando o diagnóstico e o tratamento. Dessa forma, a cultura tecidual não é o método ideal para o diagnóstico inicial¹. A detecção do antígeno do *H. capsulatum* no sangue ou urina pode fornecer um rápido diagnóstico nos pacientes com histoplasmose disseminada, porém pode ter resultado falso-negativo nos pacientes onde a infecção está em sítio localizado, como a mucosa gastrointestinal³. Também é possível a ocorrência de resultados falso-positivos através de reação cruzada com antígenos de outros fungos como *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatidis* e *Penicillium marneffeii*⁴. A pesquisa de anticorpos contra o *H. capsulatum* deve ser realizada em todos os casos suspeitos de histoplasmose, porém apresenta baixa sensibilidade nos casos disseminados e em imunossuprimidos³. O teste sorológico positivo indica a ocorrência de contato prévio com o fungo, mas não necessariamente infecção ativa⁴. O exame microscópico direto, apesar de menos sensível que as culturas, fornece diagnóstico mais rápido nos pacientes com a forma disseminada da infecção. Todos os indivíduos com suspeita de histoplasmose gastrointestinal devem ser submetidos a biópsias da mucosa gastrointestinal, com posterior análise his-

topatológica e pesquisa para fungos³. No caso relatado, durante a internação hospitalar, a paciente foi submetida a diversos exames laboratoriais, incluindo sorologia para histoplasmose, que foi negativa, fato comum nos pacientes imunossuprimidos. O diagnóstico ocorreu pela análise histopatológica das alterações encontradas nos exames endoscópicos, sendo visualizadas estruturas leveduriformes sugestivas de histoplasmose, possibilitando o diagnóstico e instituição do tratamento.

Os achados histopatológicos na histoplasmose gastrointestinal incluem infiltrado linfoplasmocitário difuso, ulceração do revestimento epitelial, presença de granulomas e, em alguns casos, reação inflamatória mínima¹. Nos pacientes com imunodeficiência avançada, os achados clássicos de inflamação granulomatosa podem estar ausentes⁵. Os macrófagos da mucosa e submucosa podem conter organismos eosinofílicos arredondados, medindo entre um e quatro micrômetros, com halo circunjacente. O uso de coloração de metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS) aumenta a acurácia diagnóstica ao corar a cápsula que envolve o fungo, facilitando seu reconhecimento pelo examinador¹. No caso apresentado, foram visualizados granulomas na mucosa gástrica, ileal, e nos cólons direito, esquerdo e reto. Infiltração histiocitária foi observada na lâmina própria do bulbo e segunda porção duodenal.

No tratamento da histoplasmose pulmonar grave e da histoplasmose disseminada utiliza-se a anfotericina B desoxicolato e após melhora sintomática substituída pelo derivado imidazólico. No caso de recorrência da infecção, possível entre 10 a 20% dos pacientes, o voriconazol é a escolha^{1,3}. A mortalidade da histoplasmose disseminada é alta, mas os avanços das terapias antirretrovirais e antifúngicas reduziram sua prevalência e melhoraram o prognóstico⁵. A histoplasmose disseminada é fatal caso permaneça sem tratamento adequado¹. A terapia de consolidação é realizada com itraconazol na dose de 200mg duas vezes por dia, e a profilaxia secundária com 200mg dia. Com a restauração da contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³, pode ser considerada a suspensão medicamentosa nos pacientes com boa resposta à TARV³. Em alguns casos é necessário tratamento cirúrgico para

manejo de complicações como obstrução, perfuração ou sangramento do trato gastrointestinal⁵. No caso descrito, a paciente apresentava forma grave da doença, seguiu todas as etapas terapêuticas, com a anfotericina B, substituição posterior pelo itraconazol e alta utilizando a TARV e tratamento de consolidação, obtendo melhora sintomática gradual. A programação é de manter o itraconazol como profilaxia secundária e reavaliar sua suspensão caso haja melhora da contagem de linfócitos T CD4⁺.

Em março de 2023, foi publicada uma revisão de literatura na *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* (MDPI) por Ekeng e colaboradores, onde foram incluídos relatos de casos de histoplasmose gastrointestinal ocorridos entre janeiro de 2001 e dezembro de 2021. No período citado, foram descritos 212 casos. Destes, 142 (67%) eram homens, e 124 (58,5%) eram portadores de HIV. A maioria dos casos era da América do Norte (n=88/41,5%) e América do Sul (n=79/37,3%).

O diagnóstico ocorreu predominantemente através de análise histopatológica (n=109/88,6%), assim como nesse caso relatado. Nos pacientes portadores de HIV, o sintoma mais frequente foi a dor abdominal, que ocorreu em 65,9% dos pacientes, e o sítio mais acometido do trato gastrointestinal foi o cólon, sendo afetado em 46,3% dos doentes. O envolvimento do duodeno e estômago foram relatados, respectivamente, em dois (7,1%) e três (10,7%) dos pacientes incluídos na revisão.

Os achados endoscópicos mais comuns foram as úlceras no ceco, visualizadas em 32,1% dos pacientes. No caso relatado neste artigo, os sintomas predominantes foram a diarreia crônica e perda ponderal; além do cólon, também houve acometimento de topografias incomuns como estômago e duodeno; e apresentava ulcerações na cárdia, ceco e por toda a extensão do cólon. No estudo de Ekeng e colaboradores o tratamento e seus resultados foram especificados em 119 pacientes, dentre os quais 111 (93,3%) obtiveram desfechos favoráveis e oito (6,7%) foram fatais. A maioria dos pacientes recebeu tratamento inicial com anfotericina B seguido por imidazólicos orais (n=70/58,8%). Todos os pacientes que receberam este tratamento obtiveram boa resposta, semelhante ao observado neste relato.

CONCLUSÃO

A histoplasmose gastrointestinal é infecção comum em indivíduos imunossuprimidos, principalmente naqueles com diagnóstico de HIV. Apesar da elevada incidência, seu diagnóstico é difícil, pois na maioria dos casos é assintomática e, nos casos sintomáticos, a clínica costuma ser inespecífica. A hipótese diagnóstica deve ser pensada nos casos de imunossupressão que evoluam com diarreia crônica e perda ponderal. Os métodos diagnósticos são variados, preferindo-se àqueles com boa sensibilidade e maior rapidez no resultado. É necessário estar atento aos diagnósticos diferenciais, visto que os achados clínicos, radiológicos e endoscópicos podem frequentemente mimetizar outras condições clínicas como apendicite, malignidades e doenças inflamatórias intestinais. O diagnóstico equivocado pode ser catastrófico, pois a histoplasmose disseminada é fatal quando sem tratamento adequado. A escolha terapêutica se baseia na gravidade da doença, adotar tratamento de consolidação e posterior manutenção até a restauração do sistema imunológico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Sharma R, Lipi L, Gajendra S, Mohapatra I, Goel RK, Duggal R, Mishra SR, Gautam D. Gastrointestinal Histoplasmosis: A Case Series. *Int J Surg Pathol*. 2017 Oct;25(7):592-598. doi: 10.1177/1066896917709945.
2. Ekeng BE, Itam-Eyo AE, Osaigbovo II, Warris A, Oladele RO, Bongomin F, Denning DW. Gastrointestinal Histoplasmosis: A Descriptive Review, 2001-2021. *Life (Basel)*. 2023 Mar 3;13(3):689. doi: 10.3390/life13030689.
3. Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, Sarosi GA. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):220-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40823.x.
4. Suh KN, Anekthananon T, Mariuz PR. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):483-91. doi: 10.1086/318485.
5. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, O'Connor MC, Bonacini M, Graham B, Manian F. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;55(3):195-201. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.015. Epub 2006 Mar 20.
6. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Dissem-

- inated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990 Nov;69(6):361-74. doi: 10.1097/00005792-199011000-00004.
7. McCluskey SM, Pepperrell T, Hill A, Venter WDF, Gupta RK, Siedner MJ. Adherence, resistance, and viral suppression on dolutegravir in sub-Saharan Africa: implications for the TLD era. *AIDS*. 2021 Dec 15;35(Suppl 2):S127-S135. doi: 10.1097/QAD.0000000000003082.
 8. Suárez-García I, Alejos B, Hernando V, Viñuela L, Vera García M, Rial-Crestelo D, Pérez Elías MJ, Albendín Iglesias H, Peraire J, Tiraboschi J, Díaz A, Moreno S, Jarrín I; Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS). Effectiveness and tolerability of dolutegravir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Jun 1;78(6):1423-1432. doi: 10.1093/jac/dkad102.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: CGA, MPZG. Investigação: CGA. Metodologia: CGA, MPZG. Coleta de dados: CGA, JPM. Tratamento e análise de dados: CGA, JPM. Redação: CGM. Revisão: CB, ES, MPZG. Aprovação da versão final: CB, ES, MPZG. Supervisão: MPZG.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 74375423.2.0000.5071 e parecer 6.341.019.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Av. Estudante José Julio de Souza, 2600, apto. 703-B, Itaparica, Vila Velha/ES, Brasil. CEP: 29102010.

Rabdomiólise como manifestação atípica de dengue em pediatria: relato de caso

Rhabdomyolysis as an atypical manifestation of dengue in pediatrics: case report

Bárbara Pereira Peroni¹, Letícia Alves Vervloet¹

RESUMO

Introdução: A dengue é um desafio global na saúde pública, particularmente no Brasil, onde sua incidência cresce. Presente em mais de 100 países, a doença varia de formas assintomáticas a graves, podendo ser fatal. Entre as complicações da dengue, a rabdomiólise se destaca ao causar deterioração muscular e insuficiência renal. Sua ocorrência em casos não hemorrágicos é baixa, dificultando a detecção. **Objetivo:** Evidenciar a possibilidade de ocorrência de rabdomiólise associada à dengue em pacientes pediátricos, visando o diagnóstico e tratamento precoce para reduzir a taxa de mortalidade. **Relato de caso:** Adolescente, masculino, 13 anos de idade, com cefaleia, febre, adinamia, dor retro orbitária, com sorologia positiva para dengue (IgM). Paciente evoluiu com tríade clássica da rabdomiólise: dores musculares, fraqueza e urina escura, associado a níveis altos de creatina quinase (chegou a 41.993 U/L), um marcador de lesão muscular. Ocorreu aumento de transaminases hepáticas sendo 1958 U/L para aspartato aminotransferase e 978 U/L para alanina aminotransferase, que indicam dano hepático significativo. A administração adequada de líquidos, um pilar no tratamento da dengue, contribuiu para recuperação do paciente, que evoluiu positivamente, com alta após seis dias de internação, sem insuficiência renal, com recuperação completa, sem complicações adicionais. **Conclusão:** Reconhecer a rabdomiólise como possível complicação da dengue, especialmente em jovens, é crucial para o diagnóstico e tratamento precoce, reduzindo morbidade e mortalidade.

Palavras-chave: Dengue; Rabdomiólise; Dengue Grave; Criança.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a global challenge in public health, particularly in Brazil, where its incidence is increasing. Present in more than 100 countries, the disease ranges from asymptomatic forms to severe cases, which can be fatal. Among the complications of dengue, rhabdomyolysis stands out, causing muscular deterioration and renal failure. Its occurrence in non-hemorrhagic cases is low, making early detection challenging. **Objective:** Raise awareness about the possibility of rhabdomyolysis associated with dengue in pediatric patients, aiming for early diagnosis and treatment to reduce the mortality rate. **Case report:** Male teenager, 13 years old, presenting with headache, fever, lethargy, retro-orbital pain, and positive serology for dengue (IgM). The patient developed the classic triad of rhabdomyolysis: muscle pain, weakness, and dark urine, associated with high levels of creatine kinase (41,993 U/L), a marker of muscle injury. There was an increase in liver transaminases, with values of 1958 U/L for aspartate aminotransferase and 978 U/L for alanine aminotransferase, indicating significant liver damage. Adequate fluid administration, a cornerstone in dengue treatment, contributed to the patient's recovery. The patient progressed positively, was discharged after six days of hospitalization, without renal failure, experiencing complete recovery without additional complications. **Conclusion:** Recognizing rhabdomyolysis as a potential complication of dengue, especially in young individuals, is crucial for early diagnosis and treatment, reducing morbidity and mortality.

Keywords: Dengue; Rhabdomyolysis; Dengue Grave; Child.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

leticia.vervloet@ufes.br

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Bárbara Pereira Peroni, Letícia Alves Vervloet.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

11/2/2024

Aprovado:

29/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A dengue representa um desafio significativo para a saúde pública em várias partes do mundo, incluindo o Brasil. Ao longo das últimas décadas, houve um aumento dramático na incidência de dengue em todo o mundo. Os casos reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) aumentaram de 505.430 em 2000, para 5,2 milhões em 2019 e, aproximadamente metade da população global está sujeita ao risco de contrair a dengue¹.

A presença da doença tornou-se endêmica em mais de 100 países, sendo as regiões das Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental as mais gravemente afetadas. É importante ressaltar que a maioria dos casos é assintomática ou apresenta sintomas leves, o que leva à subnotificação dos números reais de casos de dengue¹.

A dengue provoca uma ampla variedade de sintomas, variando desde formas assintomáticas até quadros graves que podem levar à morte². As formas graves da doença podem se manifestar através do extravasamento de plasma levando a choque ou acúmulo anormal de fluidos, sangramentos graves e disfunção de órgãos como coração, pulmões, rins, fígado e sistema nervoso central².

Assim como a dengue, a rabdomiólise surge como uma complicação pouco conhecida, com raros casos relatados na literatura³. Essa condição é caracterizada pela degradação dos músculos esqueléticos, levando à ruptura e necrose das fibras musculares. Isso resulta na liberação na corrente sanguínea de enzimas musculares, como a creatina fosfoquinase, lactato desidrogenase, aldolase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e mioglobina^{3,4,5}.

A tríade clássica de sintomas da rabdomiólise inclui dor muscular, fraqueza e urina de coloração escura semelhante a chá. O diagnóstico laboratorial baseia-se principalmente na avaliação de biomarcadores que indicam lesão muscular, sendo a creatina quinase (CK) considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico. Embora não haja um valor de corte universalmente estabelecido, é comum adotar o limiar de CK > 5 vezes o valor máximo normal ou CK > 1000 UI/L para o diagnóstico^{3,6}.

O objetivo deste relato de caso é conscientizar sobre a possibilidade de ocorrência de rabdomiólise

associada à dengue em pacientes pediátricos, visando o diagnóstico e tratamento precoce para reduzir a taxa de mortalidade.

RELATO DE CASO

Um adolescente do sexo masculino, com 13 anos de idade e sem histórico conhecido de doenças crônicas, apresentou um quadro clínico caracterizado por febre alta (39°C), adinamia, cefaleia e dor retro orbitária. No terceiro dia, durante a diminuição da febre, desenvolveu intensa dor muscular, principalmente nos membros inferiores, e um exantema pruriginoso no tronco. Buscou atendimento no pronto-socorro, onde recebeu tratamento com hidratação venosa e medicação sintomática, incluindo anti-histamínico e antitérmico, antes de ser liberado para cuidados domiciliares.

No quinto dia, devido à manutenção da dor muscular, vômitos persistentes e urina com coloração marrom-avermelhada retornou ao pronto socorro. Novamente, foi submetido à hidratação venosa, foram solicitados exames laboratoriais e liberado para seguimento domiciliar com hidratação oral. Neste mesmo dia, após algumas horas, buscou atendimento no pronto socorro de outro hospital devido manutenção dos sintomas algícos, sendo então submetido a nova coleta de exames laboratoriais e manutenção hídrica endovenosa.

Assim como demonstrado na Tabela 1, a investigação nos exames laboratoriais revelou: hemograma com hemoconcentração importante (hematócrito de 47,1%), leucócitos em quantidade normal (6.200 leucócitos/mm³) e contagem de plaquetas levemente reduzidas (170.000/mm³) e aumento significativo da creatinofosfoquinase ou CK (2529 U/L) e das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase de 539 U/L e alanina aminotransferase de 249 U/L). A desidrogenase láctica (DHL) manteve-se dentro da normalidade (95 U/L). A microscopia de urina apresentou proteína negativa, hemoglobina (++) , 3 hemácias por campo, 3 piócitos por campo, sem dismorfismo eritrocitário. O diagnóstico de dengue foi confirmado laboratorialmente pela detecção de antígenos virais pelo NS1 e IgM positivo na sorologia.

TABELA 1. Exames laboratoriais de um adolescente com dengue e rabdomiólise

| Exame | Prévios à internação hospitalar | | | | Internação hospitalar | | | | Seguimento |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| | 17/05 5º DIA | 18/05 ^a 6º DIA | 18/05 ^b 6º DIA | 19/05 7º DIA | 20/05 8º DIA | 21/05 9º DIA | 22/05 10º DIA | 23/05 11º DIA | 16/06 37º DIA |
| Hemoglobina | 15,7 | 14,2 | 16 | 14,7 | 14,4 | 14,5 | 14,6 | 13,1 | 13,4 |
| Hematócrito | 47,1 | 40,3 | 44,9 | 43 | 42,5 | 40,5 | 41,4 | 38,2 | 38,4 |
| Leucócitos | 6200 | 6600 | 5470 | 3660 | 4220 | 8030 | 8980 | 8810 | 8650 |
| Neutrófilos | 84% | 75% | 6% | 35,8% | 29,7% | 45,4% | 47,3% | 47% | 58,8% |
| Linfócitos | 12% | 18% | 20,1% | 41,6% | 39,5% | 32,6% | 28,6% | 29,1% | 26,3% |
| Plaquetas | 170.000 | 115.000 | 132.000 | 103.000 | 108.000 | 161.000 | 225.000 | 253.000 | 255.000 |
| Proteína C reativa | 5 | 3,4 | 3 | - | - | - | - | - | - |
| TAP ^c | 95% | - | 100% | - | - | - | - | - | - |
| CK TOTAL | 2.529 | 41.993 | 31.686 | 17.506 | 7.390 | 1.359 | - | 349 | 100 |
| Ureia | - | 11,6 | 15 | - | 13 | 21 | 19 | 19 | 24 |
| Creatinina | - | - | 0,43 | - | 0,59 | 0,63 | 0,5 | 0,47 | 0,53 |
| Potássio | - | - | 4,5 | 4 | 4,9 | 4,7 | 4,3 | - | - |
| TGO ^d | 249 | 1724 | 1958 | - | 877 | 320 | 132 | - | - |
| TGP ^e | 539 | 536 | 978 | - | 651 | 463 | 351 | - | - |
| Fosfatase alcalina | - | 204,7 | - | 581 | - | - | - | - | - |
| GGT ^f | - | 39 | - | 150 | - | - | - | - | - |
| DHL ^g | 95 | - | 1323 | - | 2958 | 1939 | - | - | - |
| Albumina | - | - | 4,0 | - | - | - | - | - | - |
| Ferritina | - | - | - | 5373 | - | 1393,8 | - | - | - |
| Fibrinogênio | - | - | - | 208 | - | - | - | - | - |
| Triglicerídeo | - | - | - | - | 179 | - | - | - | - |
| URINA | | | | | | | | | |
| pH | - | - | - | 7 | - | - | 5 | - | - |
| Albumina | - | - | - | negativo | - | - | negativo | - | - |
| Hemoglobina | - | - | - | 10 | - | - | negativo | - | - |
| Leucócitos | - | - | - | 5 | - | - | 2 | - | - |
| Hemácias | - | - | - | 3 | - | - | 1 | - | - |
| Creatinina ^h | - | - | - | 10,7 | - | - | 71,59 | - | - |
| Proteína | - | - | - | 7,8 | - | - | 3,6 | - | - |
| Prot/Creat urina [#] | - | - | - | 0,73 | - | - | 0,05 | - | - |

^h Creatinina urinária em amostra isolada; [#] Relação proteína/creatinina urinária; Fonte: Prontuário do paciente. a: 1º exame do dia 18/05; b: 2º exame do dia 18/05; c: tempo de atividade de protrombina; d: Transaminase glutâmico-oxalacética; e: alanina aminotransferase; f: gama glutamil transferase; g: desidrogenase láctica. Fonte: Os autores.

No dia seguinte, devido à gravidade dos sintomas e alterações laboratoriais, o adolescente foi transferido para nosso hospital. Na admissão, seu estado geral estava estável, sem sinais de choque, dificuldade respiratória ou alteração do nível de consciência. Relatou também dor muscular intensa nas panturrilhas e fraqueza generalizada, porém sem dificuldade de deambular. O exame físico não revelou achados relevantes, exceto pela palpação de um fígado levemente aumentado, com 2,5 cm abaixo da margem costal. Além da urina escura, não foram observadas outras manifestações hemorrágicas ou petéquias. Os exames realizados (conforme a Tabela 1) mostraram queda no hematócrito (40,3%) e nas plaquetas (115.000/mm³), com leve aumento dos leucócitos (6.600 leucócitos/mm³). A desidrogenase láctica (DHL) aumentou para 1323 U/L e os testes de função hepática pioraram, com aspartato aminotransferase atingindo 1958 U/L e alanina aminotransferase 978 U/L. Houve também um aumento significativo nos níveis de CK para 41.993 U/L. Os testes de coagulação sanguínea, o débito urinário e a função renal estavam dentro dos limites normais. A microscopia de urina apresentou proteína negativa, hemoglobina (++) e aumento das hemácias para 19 por campo. A ultrassonografia abdominal indicou aumento discreto do fígado, com ecogenicidade levemente reduzida e margens lisas, indicativo de hepatopatia aguda.

Durante a internação, o paciente foi tratado conservadoramente com fluidos intravenosos criteriosos, com monitoramento rigoroso do débito urinário, sinais vitais e exames sanguíneos seriados. Houve melhora gradual dos sintomas e normalização dos parâmetros laboratoriais. O adolescente recebeu alta após seis dias de internação, apresentando melhora clínica significativa e recuperação completa observada nos exames laboratoriais subsequentes.

DISCUSSÃO

Apresentamos um caso raro de síndrome da dengue expandida (SED) em um paciente pediátrico, que apresentou a tríade clássica de rabdomiólise: fraqueza generalizada, mialgia e urina avermelhada

associada a um aumento de mais de cinco vezes de CPK⁷.

A rabdomiólise não é uma complicação bem conhecida na dengue e apenas alguns casos são relatados⁷. Até onde sabemos, o caso atual é o terceiro caso de dengue associado à rabdomiólise descrito na literatura em crianças com 16 anos ou menos^{8,9}.

A apresentação clínica da dengue tem padrões variados, desde infecção assintomática, até sangramento grave, instabilidade hemodinâmica e até morte¹⁰. A dengue grave acomete cerca de 6-6,7% dos pacientes com diagnóstico de dengue¹¹. Dados anteriores mostraram que a mortalidade por dengue grave diminuiria mais de 20% para menos de 1% se a dengue grave fosse identificada e tratada adequadamente em tempo hábil. Portanto, a previsão precoce e o reconhecimento de casos graves são críticos para o manejo da dengue^{12,13}.

Complicações graves da dengue até pouco tempo atrás eram associados apenas a febre hemorrágica da dengue (FHD) ou Síndrome do Choque por Dengue (SCD)⁴. Mas notavelmente, estudos recentes mostram que aproximadamente 20% dos pacientes com dengue grave não preenchem os critérios para FHD ou para SCD⁴. A Organização Mundial da Saúde, em 2012, cunhou o termo “síndrome da dengue expandida” (SDE) para descrever pacientes que não se enquadram nessas categorias, mas apresentam sintomas atípicos em sistemas de órgãos vitais, como sistema cardiovascular, sistema neurológico, rins, intestino e sistema hematológico⁵.

A primeira manifestação da dengue é a febre que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, à adinamia, às mialgias, às artralguas e a dor retroorbitária. O exantema ocorre em 50% dos casos e anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes em percentual significativo dos casos. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite. Porém, em alguns pacientes pode ocorrer a fase crítica que pode evoluir para as formas graves. Tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme².

No quinto dia, além da persistência da dor muscular intensa e da presença de urina com coloração

marrom-avermelhada, o paciente já apresentava mais de um sinal de alarme que indicava a possibilidade de evolução para formas graves da doença. Isso incluía os vômitos persistentes e o aumento do hematócrito, que apontava para hemoconcentração. Conforme as diretrizes, a presença de pelo menos um sinal de alarme teria requerido a hospitalização imediata do paciente. Idealmente, essa medida deveria ter sido tomada já no primeiro pronto socorro onde o paciente foi atendido².

Os sinais de alarme devem ser rotineiramente pesquisados e valorizados, bem como os pacientes devem ser orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles. O manejo adequado depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo acompanhamento, do reestadiamento dos casos (dinâmico e contínuo) e da pronta reposição volêmica².

Até 4% dos pacientes com dengue podem desenvolver complicações neuromusculares¹⁴. O envolvimento muscular pode se manifestar com mialgias, miosite, rabdomiólise e paralisia hipocalêmica. A mialgia difusa é o sintoma neurológico mais característico da dengue. A miosite associada à dengue pode ser de gravidade variável, desde o envolvimento muscular autolimitado até a miosite grave da dengue¹⁴. Os sintomas musculoesqueléticos são uma característica proeminente da dengue, particularmente entre pacientes adultos. Quase todos os adultos apresentam algum grau de mialgia, com artralgia associada em cerca de um terço dos pacientes, e essas características podem ser úteis para distinguir a dengue de outras doenças febris¹³.

A rabdomiólise é a forma mais grave de envolvimento muscular em um paciente infectado por dengue¹⁴. O termo rabdomiólise descreve uma rápida degradação do músculo estriado ou esquelético. Caracteriza-se, portanto, pela ruptura e necrose das fibras musculares, resultando na liberação de produtos de degradação celular e elementos intracelulares na corrente sanguínea e no espaço extracelular³.

A insuficiência renal aguda é uma complicação comum da rabdomiólise e é devida aos efeitos tóxicos da filtragem de quantidades excessivas de mioglobina no contexto de hipovolemia⁸. A rabdomiólise está associada à insuficiência renal em 57% dos casos¹⁰, e aumenta a mortalidade. No estudo Huang

SY em 2015, a taxa de mortalidade por dengue foi maior em pacientes com rabdomiólise do que naqueles sem rabdomiólise (11,1% versus 1%)⁴.

A elevação total de CK é um marcador sensível para rabdomiólise (RDM), se correlaciona com a quantidade de lesão muscular e é preditivo para o desenvolvimento de insuficiência renal⁴. Valores abaixo de 5.000 U/L (leve) têm baixa probabilidade de desenvolver envolvimento renal, enquanto aqueles entre 5.000 e 15.000 U/L (moderado) têm alto risco de insuficiência renal e aqueles > 15.000 U/L (grave) têm alto risco de diálise¹⁵. No nosso paciente, o CK chegou a 41.993 U/L⁴ e, apesar disso não desenvolveu insuficiência renal. A evolução da rabdomiólise deve ser feita com dosagem seriada de CK. O pico máximo de CK ocorre 13 a 24 horas após o pico da mioglobina, sua meia-vida é de aproximadamente 36 a 48 horas e os níveis diminuem de 40 a 50% a cada dia em situações de função renal normal¹⁵.

O tratamento inadequado da rabdomiólise pode levar a distúrbios eletrolíticos, acidose metabólica, defeitos de coagulação e lesão renal aguda⁴. O manejo clínico essencial no departamento de emergência é baseado em uma intervenção direcionada para o manejo da causa subjacente, combinada com a infusão de fluidos (para combater a hipovolemia) e, eventualmente, bicarbonato de sódio³. A administração adequada de líquidos, um pilar no tratamento da dengue, contribuiu para a recuperação do nosso paciente. E, como o pH urinário permaneceu acima de 6,0, a alcalinização da urina com bicarbonato de sódio não foi instituída⁸. A hipercalemia, que ocorre de forma aguda, pode levar a arritmias cardíacas. Mesmo uma necrose aguda de apenas 100 g de massa muscular pode aumentar o potássio em 1 mEq/L¹⁵. No nosso caso, o potássio permaneceu normal. A liberação de protease pode causar disfunção hepática em 25% dos pacientes¹⁵ e ocorreu com o nosso paciente. Mas, melhorou com a resolução do quadro.

Até que respostas definitivas possam ser obtidas, recomendamos que todos os pacientes com dengue confirmada ou suspeita, na presença de dor muscular importante, façam exame de urina com microscopia e teste laboratorial para CK como parte de sua avaliação de rotina. Dessa forma, poderíamos

detectar casos na fase inicial dessa complicação e, assim, prevenir os desfechos adversos potencialmente graves relatados em outros estudos¹⁶. Em nosso paciente, além da hematúria, não foram observadas outras manifestações hemorrágicas ou petéquias. A incidência de rabdomiólise na infecção não hemorrágica pelo vírus da dengue é bastante baixa e pode passar despercebida, especialmente se a apresentação não for florida¹⁷.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este caso clínico ressalta a importância de considerar a possibilidade de rabdomiólise como uma complicação da dengue, especialmente em pacientes pediátricos. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são cruciais para prevenir complicações graves e potencialmente fatais.

REFERÊNCIAS

- WHO. Dengue and Severe Dengue [Internet]. 17 March 2023 [cited 12 Jul 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [Internet]. 5th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 12 Jul 2023]. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_manejo_adulto_crianca_5ed.pdf.
- Cervellini G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*. 2017;50(12):656-62.
- Huang SY, Lee IK, Liu JW, Kung CT, Wang L. Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(1):75-81.
- Arif A, Abdul Razzaque MR, Kogut LM, Tebha SS, Shahid F, Essar MY. Expanded dengue syndrome presented with rhabdomyolysis, compartment syndrome, and acute kidney injury: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(7):e28865.
- Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020;267(4):877-82.
- Thacker JP, Nimbalkar S, Chaudhari AJ. Severe Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury in a Case of Dengue Fever. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022;33(1):189-92.
- Sargeant T, Harris T, Wilks R, Barned S, Galloway-Blake K, Ferguson T. Rhabdomyolysis and dengue Fever: a case report and literature review. *Case Rep Med*. 2013;2013:101058.
- Nakamura M, Ikeda S, Nagahara H, Hitsumoto T, Matsui S, Kadota H, Shimizu H, Ohshima K, Yakushiji N, Hamada M. A Patient with Dengue Fever Presenting with Rhabdomyolysis. *Intern Med*. 2015;54(13):1657-60.
- Tansir G, Gupta C, Mehta S, Kumar P, Soneja M, Biswas A. Expanded dengue syndrome in secondary dengue infection: A case of biopsy proven rhabdomyolysis induced acute kidney injury with intracranial and intraorbital bleeds. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(4):314-18.
- Bignardi PR, Pinto GR, Boscardioli MLN, Lima RAA, Delfino VDA. Acute kidney injury associated with dengue virus infection: a review. *J Bras Nefrol*. 2022;44(2):232-37.
- Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17:e0267186.
- Murugesan A, Manoharan M. Dengue Virus. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*. 2020:281-359 [accessed 12 Jul 2023]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012819400300018>.
- Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India*. 2015;63(4):497-516.
- Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: A syndrome to be considered. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(6):277-283.
- Sargeant T, Ferguson TS. Rhabdomyolysis and Dengue Fever: Is This More Common Than We Think? *West Indian Med J*. 2015 Mar;(2):171-172.
- Jha R, Gude D, Chennamsetty S. Non-hemorrhagic dengue fever with rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(6):1207-1209.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: BPP, LAV. Investigação: BPP, LAV. Metodologia: BPP, LAV. Coleta de dados: BPP, LAV. Tratamento e análise de dados: BPP, LAV. Redação: BPP, LAV. Revisão: BPP, LAV. Aprovação da versão final: BPP, LAV. Supervisão: BPP, LAV.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 32786620.0.0000.5071 e parecer 4.111.587.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Aleixo Netto, 1109, apto 701, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil.
CEP: 29055-145.



Tumor de células granulares da vulva: um relato de caso

Vulvar granular cell tumor: a case report

Helena Giacomini Moura¹, Alex Bruno Carvalho Leite¹, Mariana Neves Silva¹,
Neide Aparecida Tosato Boldrini¹

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

helenagiac@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Helena Giacomini Moura, Alex Bruno Carvalho Leite, Mariana Neves Silva, Neide Aparecida Tosato Boldrini.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

25/2/2024

Aprovado:

8/4/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: O tumor de células granulares (TCG) é uma neoplasia majoritariamente benigna e rara de partes moles, podendo surgir em qualquer parte do corpo, sendo sua apresentação vulvar infrequente. **Método e resultado:** Este é um caso de TCG com um ano de evolução em uma mulher brasileira, negra, aos 54 anos diagnosticado através de biópsia e tratado cirurgicamente com sucesso, trazendo uma discussão dos achados encontrados na literatura a respeito da moléstia. **Discussão:** O TCG é um tumor raro, de topografia variada, podendo aparecer no trato genital feminino. Seu diagnóstico é histopatológico e o tratamento cirúrgico. **Objetivo:** Por ser doença ocasional na prática clínica do Ginecologista sua descrição se faz necessária para que não haja atraso do diagnóstico ou tratamento ineficaz sem avaliação de margem bem como de outros sítios possíveis de lesão. **Conclusão:** O caso relatado teve sucesso terapêutico viabilizado por um diagnóstico rápido acompanhado da investigação de multicentricidade e posterior ressecção cirúrgica da lesão com margens adequadas.

Palavras-chave: Tumor de células granulares; Vulva; Células da granulosa; Células de Schwann.

ABSTRACT

Introduction: Granular cell tumor (GCT) is a mostly benign and rare neoplasm of soft tissues, which can appear in any part of the body but rarely in the vulva. **Method and result:** This is a case of GCT with one year of evolution in a Brazilian 54-year-old woman, black, diagnosed by biopsy and successfully treated surgically, in addition to a discussion about the findings in the literature. **Discussion:** GCT is a rare tumor with varied topography and can appear in the female genital tract. Its diagnosis is histopathological and surgical treatment. **Objective:** Since it is an occasional disease in the clinical practice of Gynecologists, its report is needful to avoid delay in diagnosis or ineffective treatment without evaluating the margin as well as other possible sites of injury. **Conclusion:** The case reported had therapeutic success made possible by a rapid diagnosis and an investigation of multicentricity and subsequent surgical resection of the lesion with adequate margins.

Keywords: Granular cell tumor; Vulva; Granulosa cells; Schwann cells.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato do tumor de células granulares (TCG) data de 1926 por Abriskoff que o denominou mioblastoma de células granulares¹. Desde então sua origem foi estudada e novos casos foram descritos na literatura. Sua topografia mais comum é cabeça e pescoço (45-65%)², mas dentro da Ginecologia pode ser encontrado no útero, ovário, colo do útero e principalmente na vulva³ onde corresponde a 10% do total dos TCG⁴.

Apresenta-se como massa de evolução progressiva, usualmente solitária e assintomática, e o diagnóstico é histopatológico com possível auxílio da imuno-histoquímica. É benigno em cerca de 98% dos casos⁵ e o tratamento curativo consiste na sua ressecção cirúrgica. Porém, nos raros casos de malignidade, seu prognóstico é reservado devido à sua agressividade, potencial metastático local e à distância e à sua má resposta ao tratamento radioterápico ou quimioterápico⁵.

Este artigo relata um caso de TCG benigno de vulva em paciente de 54 anos, com tratamento cirúrgico curativo e sem evidência de recorrência de lesão durante o seguimento. Ressalta-se que a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número do parecer CAAE 68760323.0.0000.5071 e parecer da aprovação número 6.033.281.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 54 anos, brasileira, negra, foi referenciada ao ambulatório de Doenças da Vulva do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), no Espírito Santo, em outubro de 2021 com a queixa de nódulo único de crescimento progressivo em vulva, não doloroso ou pruriginoso, com 1 ano de desenvolvimento. Negava a presença de lesões semelhantes em outras topografias. Fazia uso contínuo de losartana, fluoxetina, ácido valpróico e amitriptilina para suas comorbidades e chá caseiro contendo castanha da Índia por desejo próprio. Ao exame físico foi visualizado tumor firme, pouco móvel, com cerca de 3x2cm em região

perineal margeando a face externa inferior de grande lábio direito (Figura 1).

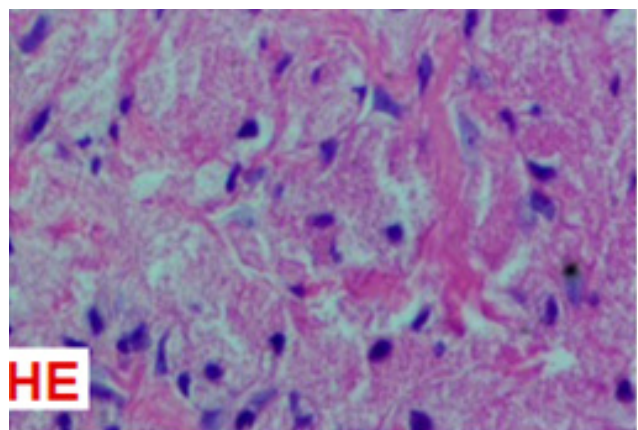
FIGURA 1. Lesão nodular firme e bem circunscrita margeando face externa inferior de grande lábio, medindo 3x2cm



Fonte: Os autores.

Procedida biópsia incisional de fragmento de pele com 1,8x0,5x0,5cm constituído por epiderme e derme infiltradas por proliferação de células grandes com citoplasma eosinofílico e granular sugerindo TCG. Complementada a investigação com análise imuno-histoquímica dos cortes histológicos que evidenciou fragmentos de pele com hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltração da derme por neoplasia composta por ninhos/blocos de células poligonais de citoplasma eosinófilo granular e núcleos monótonos com nucléolos por vezes evidentes (Figura 2).

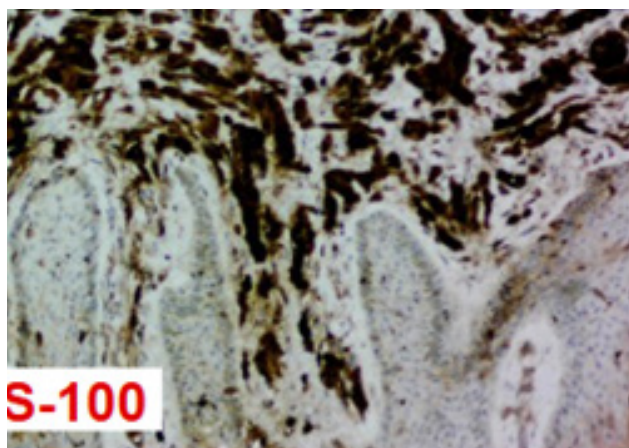
FIGURA 2. Corte histológico corado por hematoxilina-eosina evidenciando ninhos de células poligonais com citoplasma eosinofílico e núcleos monótonos



Fonte: Laudo histopatológico fornecido pelo serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes.

Não foram observadas necrose ou figuras de mitose. Foi revelada expressão difusa de proteína CD68, CD63 e S-100 (Figura 3; Tabela 1).

FIGURA 3. Expressão difusa de proteína S-100 ao estudo imuno-histoquímico



Fonte: Laudo imuno-histoquímico fornecido pelo Laboratório Bacchi.

TABELA 1. Marcadores imuno-histoquímicos individualmente sumarizados

| Anticorpos | Clone | Resultado |
|--|------------|-----------|
| Proteína S-100 | Policlonal | Positivo |
| CD68 – Proteína lisossomal | KPI | Positivo |
| CD63 – Human melanoma cells | NKI-C3 | Positivo |
| Citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 KDa | AE1/AE3 | Negativo |
| Desmina – Filamento intermediário muscular | D33 | Negativo |

Resultado da incubação dos cortes histológicos com painel de anticorpos mono e/ou policlonais e posterior utilização de sistema de detecção baseado em polímeros, com controles positivos e negativos. Fonte: Laudo imuno-histoquímico fornecido pelo Laboratório Bacchi.

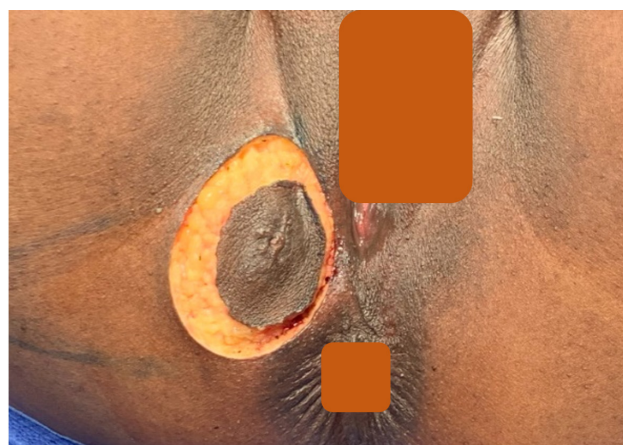
Com a confirmação do diagnóstico a paciente foi encaminhada ao serviço de Ginecologia Oncológica do mesmo hospital, onde rastream-se outros nódulos. A ressonância magnética da pele apresentou espessamento nodular da pele e subcutâneo com hipossinal em T1 e T2 medindo 3,0X1,4cm nos maiores eixos axiais, localizado adjacente ao aspecto póstero-inferior da vulva à direita, junto à superfície interglútea direita, sem outras lesões de características semelhantes.

Achados benignos sem relação com a doença de base foram visualizados na tomografia com-

putadorizada de abdome e pelve, como hérnia umbilical, diminutos cistos renais de aspecto simples e pequenos divertículos esparsos em cólon descendente. A radiografia de tórax não apontou nódulos pulmonares.

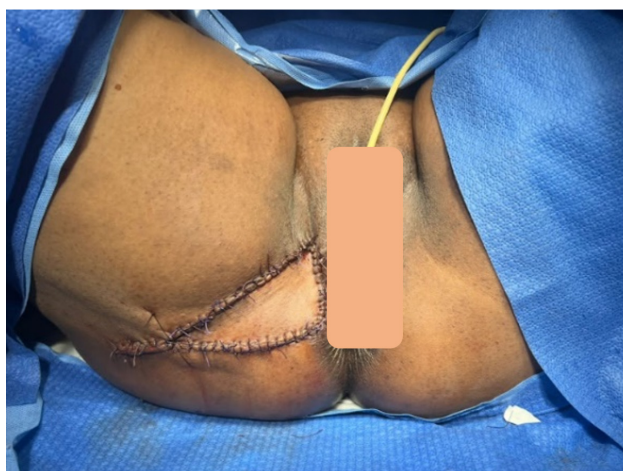
A paciente foi então submetida ao tratamento definitivo com vulvectomia parcial com ampla margem de ressecção da doença (Figura 4) e retalho cutâneo em V-Y para preservação estética, chegando a um satisfatório resultado (Figura 5). A peça excisada mediu 4,5x3,0x3,7cm seguiu para avaliação histopatológica que reafirmou o diagnóstico, agora revelando margens livres.

FIGURA 4. Incisão perilesional com bisturi eletrocirúrgico garantindo margem ampla



Fonte: Os autores.

FIGURA 5. Resultado após sutura do retalho em V-Y realizado com finalidade estética



Fonte: Os autores.

A paciente evoluiu sem intercorrências durante o pós-operatório recebendo alta no dia seguinte. Reavaliada após 8 dias, assintomática. Retornou

pela última vez ao ambulatório em novembro de 2022 sem evidências de recidiva da lesão ao exame físico e sem queixas do ponto de vista cirúrgico.

DISCUSSÃO

Os Tumores de Células Granulares podem ocorrer em qualquer idade, mas mostram-se mais frequente entre os 40 e 60 anos de idade, em pacientes do sexo feminino e negras, em concordância com o caso relatado. Um componente familiar é possível, porém necessita de investigação mais extensa⁵. Seu aparecimento ocorre nas mais variadas localizações, havendo relatos na língua, pele, vias aéreas superiores, trato gastrintestinal e bexiga, sendo uma pequena porcentagem de manifestação vulvar⁶.

O TCG apresenta-se como lesão indolor, de crescimento lento e com baixa incidência de malignidade, por vezes diagnosticado de forma incidental. Costuma ser um tumor solitário, porém 5 a 25% dos pacientes apresentam lesões multicêntricas⁷, normalmente em idades mais jovens⁸ e na imensa maioria em sítios extravulvares. Diante disso cabe a investigação das topografias mais frequentes da doença no momento do diagnóstico e antes da instituição da terapêutica, através de radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdome e pelve, como realizado no caso descrito⁹ que refutou multicentricidade.

O diagnóstico definitivo da neoplasia se dá através de biópsia para avaliação histopatológica. À macroscopia mostra-se como nódulo firme, de coloração branco-acinzentada ou amarelada, bem circunscrito, tal qual foi evidenciado na primeira consulta ambulatorial da paciente quando submetida à biópsia incisional de lesão bem definida e de consistência pétrea (figuras 1 e 2). À microscopia óptica são observados grupamentos celulares de diferentes tamanhos, divididos por tecido conectivo denso. Tais células são usualmente grandes, ovais ou poligonais, com abundantes grânulos citoplasmáticos eosinofílicos reativos à coloração PAS. Diferentemente do que aparenta ser a olho nu, suas margens não são tão bem definidas histologicamente, havendo infiltração de células neoplásicas nos tecidos adjacentes inclusive com possibilidade de

grupamentos celulares apartados do tumor principal. A presença de hiperplasia pseudoepiteliomatosa na pele sobrejacente ao tumor é possível e pode levar a um diagnóstico equivocado de carcinoma de células escamosas¹⁰. As características supracitadas são compatíveis com o caso relatado, a hiperplasia fora descrita, mas diante do exame físico e da primeira análise histopatológica com coloração de hematoxilina-eosina não houve atraso diagnóstico.

Com menor frequência são visualizados atributos que em conjunto podem sugerir malignidade. Em 1998 uma classificação sugeriu dividir os TCG em subtipos segundo a presença de seis aspectos histológicos: necrose, células fusiformes, núcleo vesicular com nucléolo proeminente, 3 ou mais mitoses por 10 campos de alta potência (HPF) numa magnitude de 200x, pleomorfismo nuclear e razão entre núcleo e citoplasma aumentada. A presença de 3 ou mais desses atributos aponta tumor maligno de células granulares (TCGM), 1 a 2 indicam tumor de células glandulares atípico (TCGA) e a ausência desses, tumor de células granulares (TCG)¹¹. Sobretudo a metástase é o principal critério clínico de malignidade e com frequência é fatal devido o aparecimento de lesões em órgãos vitais.

A imuno-histoquímica se mostra de grande valia no diagnóstico bem como no suporte da origem neural do tumor. A proteína S-100, normalmente presente em células derivadas da crista neural como as células de Schwann, dentre outras células, se mostra presente em praticamente todos TCG benignos e na maioria dos malignos. Outros marcadores neurais frequentes são a enolase neurônio específica (NSE) e a glicoproteína-P⁹. A maioria expressa ainda vimentina e CD68, porém esse último não é específico para a doença^{9,12}. Os TCG não expressam citoceratinas, mioglobina, desmina ou actina muscular e a positividade de um desses fala contra o seu diagnóstico. A positividade do antígeno carcinoembrionário (CEA) é descrita, porém entende-se como fruto de uma reatividade cruzada de anticorpos com antígenos não-CEA⁹. O tumor aqui descrito mostrou-se positivo para S-100, CD68 e negativo para citoceratina e desmina, conforme dados relatados na Tabela 1, concordando com o diagnóstico sugerido previamente à imuno-histoquímica.

Diante de lesão nodular na vulva outras hipóteses diagnósticas mais frequentes devem ser aventadas, tais como: lipoma, fibroma, hidradenoma, cisto de Bartholin e cisto sebáceo. E, ainda que rara, na presença de ulceração da superfície da lesão é mandatório afastar infecções sexualmente transmissíveis e carcinoma¹³. A consistência endurecida da lesão no caso descrito bem como sua topografia foram decisivas para a indicação de biópsia, visto que não sugeriam os diagnósticos diferenciais acima.

O tratamento do TCG é cirúrgico através da excisão da lesão com margem de 1 a 2cm, tendo em vista seu padrão infiltrativo e o aumento da taxa de recorrência nas ressecções com margem positiva. Mostra-se curativo no caso de margens negativas sem necessidade de tratamentos adjuvantes, porém sugere-se reabordagem caso ocorra comprometimento das margens^{1,8}. Deve-se objetivar nos casos benignos uma cirurgia conservadora, entretanto, a depender da localização, a cirurgia pode se tornar mutilante. Já nos casos malignos o prognóstico é reservado e a cirurgia deve ser realizada ambicionando margens mais amplas devido a agressividade da doença. A resposta do TCGM à quimioterapia e radioterapia é desfavorável, dificilmente curativa em casos de recidiva ou metástase, mas o tratamento pode controlar a progressão e aumentar a sobrevida da paciente¹⁴. A vulvectomy parcial procedida na paciente possibilitou ampla ressecção de margem que se mostrou negativa posteriormente e o retalho trouxe maior preservação estética dentro do contexto de tratamento eficaz. O seguimento da doença deve ser rigoroso e prolongado, com olhar atento ao surgimento de novas lesões de características semelhantes por todo o corpo e mantendo-se o acompanhamento médico nos primeiros anos após tratamento. A paciente foi devidamente orientada a atentar-se e buscar atendimento na presença novos nódulos em qualquer topografia.

CONCLUSÃO

Conforme demonstrado, os TCG são entidade rara, principalmente no âmbito da Ginecologia. Apesar de seu diagnóstico histopatológico e tratamento cirúrgico serem bem estabelecidos na literatura, a sua

origem do ponto de vista celular e o seu prognóstico e seguimento permanecem carentes de maiores investigações, sendo relevante a descrição de casos semelhantes para o melhor manejo da doença.

O caso relatado de TCG foi concordante com os dados científicos já descritos e apresentou sucesso terapêutico, corroborando com a importância de realizar um diagnóstico preciso quando de face à lesão sugestiva da neoplasia. A confirmação histopatológica e imuno-histoquímica garantem ainda o planejamento cuidadoso da abordagem cirúrgica após investigação de multicentricidade, e orientam melhor o seguimento da paciente no que diz respeito à recidiva de lesões.

REFERÊNCIAS

1. Horowitz IR, Copas P, Majmudar B. Granular cell tumors of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(6):1710-4. doi:10.1016/0002-9378(95)90414-x.
2. Nagaraj PB, Ongole R, Bhujanga-Rao BR. Granular cell tumor of the tongue in a 6-year-old girl--a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Mar;11(2):E162-4.
3. Copas P, Dyer M, Hall DJ, Diddle AW. Granular cell myoblastoma of the uterine cervix. *Diagn Gynecol Obstet*. 1981;3(3):251-4.
4. Cheewakriangkrai C, Sharma S, Deeb G, Lele S. A rare female genital tract tumor: benign granular cell tumor of vulva: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):656-8. doi:10.1016/j.ygyno.2004.12.058.
5. Kardhashi A, Deliso MA, Renna A, Trojano G, Zito FA, Trojano V. Benign granular cell tumor of the vulva: first report of multiple cases in a family. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(4):341-8. doi:10.1159/000336256.
6. Robertson AJ, McIntosh W, Lamont P, Guthrie W. Malignant granular cell tumour (myoblastoma) of the vulva: report of a case and review of the literature. *Histopathology*. 1981;5(1):69-79. doi:10.1111/j.1365-2559.1981.tb01768.x.
7. Torrijos-Aguilar A, Alegre-de Miquel V, Pitarch-Bort G, Mercader-García P, Fortea-Baixa JM. Tumor de células granulares cutâneo: análisis clínico-patológico de treinta y cuatro casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(2):126-32.
8. Papalas JA, Shaco-Levy R, Robboy SJ, Selim MA. Isolated and synchronous vulvar granular cell tumors: a clinicopathologic study of 17 cases in 13 patients. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(2):173-80. doi:10.1097/PGP.0b013e3181bb4f05.
9. Ordóñez NG, Mackay B. Granular cell tumor: a review of the pathology and histogenesis. *Ultrastruct Pathol*. 1999;23(4):207-22. doi:10.1080/019131299281545.

10. Schmidt O, Fleckenstein GH, Gunawan B, Füzesi L, Emons G. Recurrence and rapid metastasis formation of a granular cell tumor of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):219-21. doi:10.1016/s0301-2115(02)00165-3.
11. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jul;22(7):779-94. doi:10.1097/00000478-199807000-00001.
12. Cui Y, Tong SS, Zhang YH, Li HT. Granular cell tumor: A report of three cases and review of literature. *Cancer Biomark.* 2018;23(2):173-8. doi:10.3233/CBM-170556.
13. Kumarapeli AR, Kozielski R. Vulvar atypical granular cell tumor in a preadolescent patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Jun;26(3):e85-7. doi:10.1016/j.jpag.2013.01.063.
14. Imanishi J, Yazawa Y, Saito T, et al. Atypical and malignant granular cell tumors in Japan: a Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Int J Clin Oncol.* 2016 Aug;21(4):808-16. doi:10.1007/s10147-016-0949-1.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: ABCL, HGM, MNS, NATB. Investigação: HGM. Metodologia: HGM. Coleta de dados: HGM. Tratamento e análise de dados: HGM. Redação: HGM. Revisão: HGM, NATB. Aprovação da versão final: NATB. Supervisão: NATB.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número 68760323.0.0000.5071 e parecer 4.111.587. 6.033.281.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Júlia Lacourt Penna, 803, Jardim Camburi, Vitória/ES, Brasil. CEP 29090-210.

Sinal ecocardiográfico da coronária anômala retroaórtica e outros métodos de imagem cardíaca: condição pouco frequente ou subdiagnosticada?

Retroaortic anomalous coronary artery sign and other cardiac imaging methods: rare or underdiagnosed condition?

Elisama Pimentel Zamian Cotias¹, Fabrício Thebit Bortolon¹, Patrick Ventorim Costa¹, Fernando Luiz Torres Gomes¹, Lucas Brandão Gonçalves¹, Herbert Felipe Heimbeck¹

RESUMO

Introdução: Apesar da baixa prevalência (inferior a 1%) de coronárias anômalas na população geral, sua ocorrência pode estar associada à morte súbita. Também é diagnóstico diferencial entre causas de dor torácica. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 59 anos, sem comorbidades ou fatores de risco para doença coronariana aterosclerótica que se apresenta com dor torácica no pronto socorro. Durante investigação, o ecocardiograma transtorácico identificou imagem tubular hiperecogênica na janela apical com corte quatro câmaras. Esse achado conhecido como "RAC sign" (Retroaortic Anomalous Coronary Artery) é um sinal específico de coronária anômala retroaórtica. Angiotomografia de coronárias identificou trajeto retroaórtico de circunflexa, entre a aorta e os átrios, sugerindo origem anômala de circunflexa, confirmando o achado ecocardiográfico. Este trabalho tem como objetivo relatar o diagnóstico de anomalia coronariana em uma paciente adulta pelo ecocardiograma transtorácico. Bem como, destacar a correlação entre diferentes métodos de imagem cardíaca frente a uma mesma condição, a coronária anômala. **Discussão:** O avanço tecnológico dos métodos de imagem cardíaca vem permitindo mais qualidade na visualização das estruturas do coração, o que possibilita identificação de anomalias ou doenças até então pouco diagnosticadas. **Conclusão:** Dessa forma, se faz necessário conhecer essa entidade chamada coronária anômala e entender o papel de cada um dos métodos de imagem cardíaca nesse contexto, uma vez que, podem estar associadas a desfechos duros, mas também podem ser detectadas com grau de especificidade aceitável no ecocardiograma.

Palavras-chave: Artéria Coronária Esquerda Anormal; Ecocardiografia; Doença da Artéria Coronariana.

ABSTRACT

Introduction: Despite of the low prevalence (less than 1%) of anomalous coronary arteries in the general population, their occurrence may be associated with sudden death and is also a differential diagnosis of causes of chest pain. **Case Report:** This case report aims to tell the story of a 59-year-old female patient, previously healthy, with no history of risk factors to atherosclerotic artery disease. She presents to the emergency room complaining of chest pain. Transthoracic echocardiography identified hypokinesia of the apical segments of the lateral and anterior walls and the presence of a hyperechoic tubular image in the apical window in a four-chamber view. Coronary computed tomography angiography identified the retroaortic path of the circumflex artery, between the aorta and atria, suggesting an anomalous origin of the circumflex artery, confirming the echocardiographic finding. **Discussion:** Technological advances in cardiac imaging methods have allowed more quality visualization of heart structures, which enables identification of anomalies or diseases that were infrequent so far. **Conclusion:** Therefore, knowing this entity called anomalous coronary artery and understanding the role of each cardiac imaging method in this context is important because anomalous coronary arteries can be associated with hard outcomes, but they can also be detected with an acceptable degree of specificity on echocardiography.

Keywords: Anomalous Left Coronary Artery; Echocardiography; Coronary Artery Disease.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

damianielisama@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Elisama Pimentel Zamian Cotias, Fabrício Thebit Bortolon, Patrick Ventorim Costa, Fernando Luiz Torres Gomes, Lucas Brandão Gonçalves, Herbert Felipe Heimbeck.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

22/2/2024

Aprovado:

6/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

As anomalias coronarianas são defeitos congênitos que ocorrem na origem, no trajeto, na morfologia ou na distribuição das coronárias^{1,2}.

O quadro clínico é heterogêneo e compreende desde indivíduos assintomáticos até pacientes que se apresentam com dor torácica anginosa associada ou não a infarto agudo do miocárdio, dispneia, limitação ao exercício físico, síncope e arritmias ventriculares que cursam com morte súbita. A apresentação clínica depende do tipo de anormalidade coronariana. Quando os sintomas estão presentes, normalmente, estão relacionados a isquemia provocada pela doença, induzida por diversos mecanismos^{1,2,3}.

Alguns mecanismos foram postulados a fim de explicar a isquemia miocárdica na anomalia coronária. São eles: *hipofluxo* coronariano secundário a um ângulo agudo na origem do vaso gerando estenose no óstio coronário; compressão arterial por estruturas adjacentes tais como a aorta e o tronco pulmonar; espasmo coronariano; propensão a ocorrência de aterosclerose relacionada a dano endotelial, embora essa seja uma ideia em debate^{2,3}.

O hipofluxo coronariano recorrente pode levar a disfunção ventricular e a fibrose miocárdica, condição que gera um substrato anatômico para arritmias ventriculares relacionadas a morte súbita.

Apesar da baixa prevalência (inferior a 1%) de coronárias anômalas na população geral, sua ocorrência pode estar associada à morte súbita, principalmente em atletas¹⁻². Também deve ser lembrada como diagnóstico diferencial entre causas de dor torácica, especialmente em pacientes de baixo risco para doença aterosclerótica.

O diagnóstico é desafiador, uma vez que, a história clínica pode ser pouco robusta e inespecífica. Nesse cenário, os métodos de imagem se tornam essenciais para alcançar o diagnóstico correto e avaliar o risco de eventos cardiovasculares graves nesses pacientes (prognóstico).

O tratamento pode ser medicamentoso (betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e nitratos) para manejo da angina ou cirurgia cardíaca. A cirurgia deve ser considerada para pacientes sintomáticos com evidência de isquemia miocárdica documentada em território concordante com a ano-

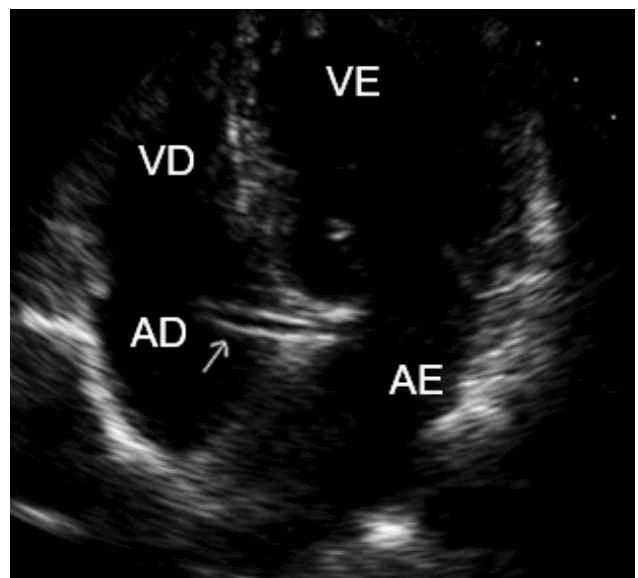
malia ou em pacientes com anatomia de alto risco (trajeto intramural e anomalias do orifício tais como angulação coronária-aorta inferior a 45 graus)^{2,9}.

Este trabalho tem como objetivo relatar o diagnóstico de anomalia coronariana em uma paciente adulta, condição suspeitada pela presença de sinal altamente específico encontrado no ecocardiograma transtorácico. Bem como, destacar a correlação entre diferentes métodos de imagem cardíaca frente a uma mesma condição, a coronária anômala.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 59 anos, sem comorbidades prévias ou fatores de risco para doença coronariana aterosclerótica. Referia dor torácica de forte intensidade com duração aproximada de 40 minutos, associada a sudorese e dormência nas mãos. Foi realizado eletrocardiograma que revelou ritmo sinusal com inversão simétrica de onda T em V5 a V6 e derivações inferiores. Curva de troponina I ultrasensível sem ascensão significativa (0,04;0,03;0,019. VR<0,02). Na realização do ecocardiograma transtorácico foi identificada presença de imagem tubular hiperecogênica na janela apical com corte quatro câmaras, localizada em trajeto retroaórtico, sendo reproduzido em outras janelas (Figura 1).

FIGURA 1. Ecocardiograma transtorácico na janela apical



Quatro câmaras mostrando imagem tubular hiperecogênica indicada pela seta branca. VE (Ventrículo Esquerdo). VD (Ventrículo Direito). AE (Átrio Esquerdo). AD (Átrio Direito). Fonte: Os autores.

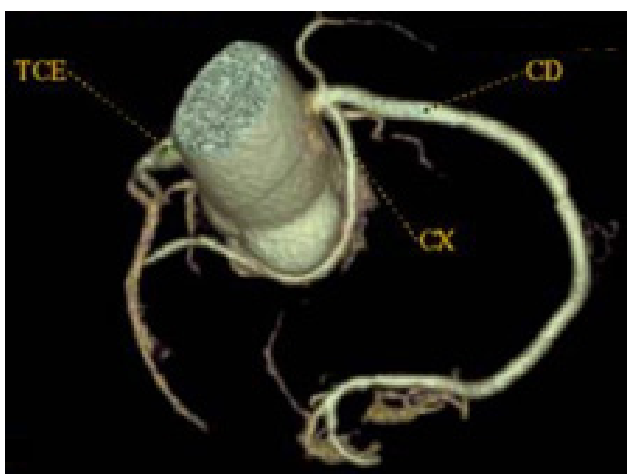
Posteriormente, a paciente foi submetida a angiografia coronariana que mostrou artéria descendente anterior (DA) com saída em origem separada de artéria circunflexa (CX) e CX com saída em comum com coronária direita (CD) no seio coronário direito (Figura 2), mesmo achado da angiotomografia de coronárias com técnica de reconstrução 3D apresentada na Figura 3. Destaca-se também a ausência de estenoses no estudo.

FIGURA 2. Cineangiogramia em projeção oblíqua anterior direita



Evidencia-se artéria circunflexa saindo à direita juntamente com a coronária direita. Fonte: Os autores.

FIGURA 3. Angiotomografia de coronárias com técnica de reconstrução 3D Volume Rendering mostrando trajeto retroaórtico de CX

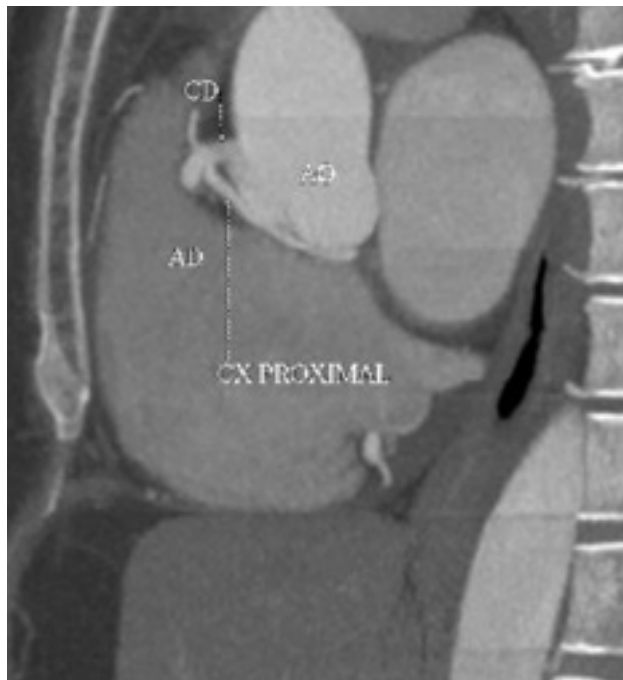


TCE (Tronco de Coronária Esquerda). CD (Coronária Direita). CX (Coronária Circunflexa). Fonte: Os autores.

Optado pela realização de angiotomografia de coronárias com identificação de trajeto retroaórtico de circunflexa. Localizada entre aorta e átrio di-

reito em sua porção proximal e entre aorta e átrio esquerdo em seu segmento médio, sugerindo origem anômala de circunflexa com trajeto proximal retroaórtico (Figuras 3 e 4), uma variante benigna, o que confirmou o achado ecocardiográfico.

FIGURA 4. Trajeto proximal da CX em contato com os átrios em tomografia cardíaca



AD (Átrio Direito). AO (Aorta). CD (Coronária Direita). Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

O sinal ecocardiográfico conhecido como “RAC sign” (Retroaortic Anomalous Coronary Artery), é um achado altamente específico de coronária anômala com trajeto retroaórtico (Figura 1). Trata-se de imagem tubular hiperecogênica visualizada na janela apical com corte quatro câmaras no ecocardiograma transtorácico⁴. A especificidade e sensibilidade são, respectivamente, em torno de 94% e 64%, podendo ser encontrado em cerca de 6% de pessoas com anatomia coronariana normal⁸.

O ecocardiograma, nesse cenário, tem seu valor na identificação do trajeto coronariano anormal. Além disso, avalia função ventricular e anatomia valvar, o que fornece informação adicional sem uso de radiação ou contraste, necessariamente². A utilização desse método de imagem também já é

consolidada no reconhecimento de anomalias das coronárias na população pediátrica.

Para a confirmação do diagnóstico e identificação de coronárias anômalas de alto risco, isso é, anomalias relacionadas a maior risco de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e morte súbita, a angiotomografia é considerada o exame padrão ouro. Isso acontece pois ela permite a visualização das estruturas cardíacas e vasculares e a relação entre elas, bem como o trajeto das coronárias^{2,7}.

Alguns achados anatômicos apontam para maior risco de eventos cardiovasculares. São eles: trajeto intramural ou entre vasos (entre aorta e tronco pulmonar), ângulo coronária-aorta inferior a 45 graus, óstio da coronária acima de 1 centímetro da junção sinotubular².

A origem de coronária circunflexa juntamente com a coronária direita no seio de valsalva direito é a anomalia congênita coronariana mais comum. Em geral, é considerada uma variante benigna, pois não costuma estar associada a eventos cardiovasculares graves e a morte súbita⁸. Contudo, é passível de haver compressão vascular e gerar sintomas de insuficiência coronariana^{1,5,11}.

A pesquisa de isquemia por meio de teste ergométrico, ecocardiograma com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica ou ressonância magnética do coração com estresse devem ser consideradas. Especialmente, nos casos em que há dúvida sobre o grau de repercussão causada pela alteração anatômica coronariana, isso é, mensuração da carga de isquemia e correlação com os sintomas^{2,10}.

O avanço tecnológico dos métodos de imagem cardíaca vem permitindo mais qualidade na visualização das estruturas do coração. Isso possibilita maior compreensão e identificação de anomalias ou doenças relacionadas a este órgão, elevando o potencial diagnóstico^{1,6}. Todavia, é preciso que o imagiologista conheça os sinais que deve procurar de acordo com cada contexto clínico. Assim, diagnósticos pouco frequentes até então, talvez se tornem cada vez mais prevalentes, graças ao refinamento dos métodos de imagem e ao reconhecimento dos sinais pelos profissionais capacitados e atentos.

Dessa forma, será a coronária anômala um diagnóstico raro ou a falta do reconhecimento de acha-

dos de imagem levaram ao subdiagnóstico? Para que a diante possamos responder a essa pergunta, este trabalho se propõe a notabilizar o “RAC sign” e as anomalias coronarianas, especialmente pela ótica do ecocardiograma transtorácico. Bem como perpassar pelos achados de outros métodos como a cineangiocoronariografia e a angiotomografia de coronárias. Também é importante reconhecer esse sinal ecocardiográfico para que não seja ignorado ou interpretado como um artefato de imagem⁸.

Conhecer essa entidade chamada coronária anômala e entender o papel de cada um dos métodos de imagem cardíaca nesse contexto é relevante na prática clínica. Isso ocorre, uma vez que, coronárias anômalas podem estar associadas a desfechos duros, mas também podem ser detectadas com grau de especificidade aceitável no ecocardiograma, exame altamente disponível e custo-efetivo quando comparado a outros métodos de imagem.

REFERÊNCIAS

1. Alam MM, Tasha T, Ghosh AS, Nasrin F. Coronary Artery Anomalies: A short Case Series and Current Review. *Cureus*. 2023;15(5):e38732. doi: 10.7759/cureus.38732.
2. Gentile F, Catiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation*. 2021;144(12):983-996.
3. Sidhu NS, Wander GS, Monga A, Kaur A. Incidence, Characteristics and Atherosclerotic Involvement of Coronary Artery Anomalies in Adult Population Undergoing Catheter Coronary Angiography. *Cardiol Res*. 2019;10(6):358-368. doi: 10.14740/cr941.
4. Mancinelli A, Golino M, Miglierina E, My I, Crippa M, De Ponti R. Three Echocardiographic Signs to Identify Anomalous Origin of the Circumflex Coronary Artery from the Right Sinus of Valsalva: A Case Report. *CASE*. 2020;4(5):324-327.
5. Neves PO, Andrade J, Monção H. Artérias coronárias anômalas: o que o radiologista precisa saber. *Radiol Bras*. 2015;48(4):233-241. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0004.
6. Gaudino M, et al. Management of Adults with Anomalous Aortic Origin of the Coronary Arteries: State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(21):2034-2053.
7. Ghadri RJ, et al. Congenital coronary anomalies detected by coronary computed tomography compared to invasive coronary angiography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:81. doi: 10.1186/1471-2261-14-81.
8. Witt CM, Elvert LA, Konik EA, Ammash NM, Foley DA, Foley TA. The RAC Sign: Retroaortic Anomalous Coronary Artery

Visualization by Transthoracic Echocardiography. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11(4):648-649. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.06.011.

9. Baumgartner H, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
10. De Luca L, Bovenzi F, Rubini D, Niccoli-Asabella A, Rubini G, De Luca I. Stress-rest myocardial perfusion SPECT for functional assessment of coronary arteries with anomalous origin or course. J Nucl Med. 2004;45(4):532-6.
11. Kejrival NK, Tan J, Gordon SP, Newman MAJ. Retroaortic course of the anomalous left main coronary artery: is it a benign anomaly? A case report and review of literature. Heart Lung Circ. 2004;13(1):97-100. doi: 10.1016/j.hlc.2004.01.013.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 75980923.4.0000.5071e parecer 6.564.600.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Av. José Celso Cláudio, número 648, Ed. San Ignácio, Jardim Camburi, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29090-410.

ARTIGOS DE REVISÃO

Review articles

Infecção pelo HIV/SIDA: características endoscópicas das lesões esofágicas mais comuns e propedêutica

HIV/AIDS infection: endoscopic characteristics of the most common esophageal lesions and propaedeutics

Carla Almeida Rodolfo Duarte¹, Esteban Sadovsky¹, José Joaquim de Almeida Figueiredo¹, Izabelle Venturini Signorelli¹, Luciana Lofêgo Gonçalves¹, Maria da Penha Zago-Gomes¹

RESUMO

Introdução: O trato gastrointestinal é um dos principais locais de doença na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Neste artigo abordaremos a doença esofágica associada ao HIV, com ênfase nos seus achados endoscópicos e histopatológicos. **Objetivos:** O objetivo dessa revisão é descrever as características dos principais achados endoscópicos do esôfago associados a HIV/SIDA, com ênfase no diagnóstico e conduta diante dos achados macroscópicos. **Métodos:** Revisão da literatura médica de artigos selecionados no PubMed. **Resultados:** As lesões esofágicas mais comuns associadas a HIV/SIDA são as esofagites por cândida, infecções por Citomegalovírus (CMV), o vírus do herpes simples (HSV) e ulceração idiopática. O quadro clínico mais comum é o desenvolvimento de sintomas de forma aguda, como disfagia e odinofagia, levando a redução da ingestão alimentar, agravando o quadro clínico de pacientes imunossuprimidos pela piora do estado nutricional. O melhor exame diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, que permite a avaliação da mucosa esofágica, com realização de biópsias para histopatológico. **Conclusão:** A suspeição clínica das lesões esofágicas, durante a realização de endoscopia digestiva alta em pacientes sem diagnóstico de infecção por HIV e a observação atenta das lesões esofágicas, com correta aquisição de material para estudo em pacientes sabidamente infectados ou não, podem modificar o tratamento e o prognóstico do paciente com HIV/SIDA.

Palavras-chave: Esôfago; Infecção por HIV; SIDA; Achados endoscópicos.

ABSTRACT

Introduction: The gastrointestinal tract is one of the main sites of disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In this article we will address esophageal disease associated with HIV, with emphasis on its endoscopic and histopathological findings. **Objectives:** The objective of this review is to describe the characteristics of the main endoscopic findings of the esophagus associated with HIV/AIDS, with emphasis on diagnosis and management in the face of macroscopic findings. **Methods:** Review of the medical literature of articles selected from PubMed. **Results:** The most common esophageal lesions associated with HIV/AIDS are candida esophagitis, Cytomegalovirus (CMV) infections, herpes simplex virus (HSV) and idiopathic ulceration. The most common clinical condition is the development of acute symptoms, such as dysphagia and odynophagia, leading to a reduction in food intake, worsening the clinical condition of immunosuppressed patients due to the worsening of nutritional status. The best diagnostic test is upper digestive endoscopy, which allows the evaluation of the esophageal mucosa and collection of biopsies for histopathology. **Conclusion:** Clinical suspicion of esophageal lesions, during upper digestive endoscopy in patients without a diagnosis of HIV infection and careful observation of esophageal lesions, with correct acquisition of material for study in patients known to be infected or not, can modify treatment and the patient with HIV/AIDS's prognosis.

Keywords: Esophagus; HIV infection; AIDS; Endoscopic findings.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

calmeidarodolfo@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Carla Almeida Rodolfo Duarte, Esteban Sadovsky, José Joaquim de Almeida Figueiredo, Izabelle Venturini Signorelli, Luciana Lofêgo Gonçalves, Maria da Penha Zago-Gomes.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

11/2/2024

Aprovado:

27/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal é um dos principais locais de doença na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), quase metade de todos os pacientes infectados pelo HIV apresentam sintomas gastrointestinais e quase todos os pacientes desenvolvem complicações gastrointestinais¹. Sintomas gastrointestinais como anorexia, perda de peso, disfagia, odinofagia, dor abdominal e diarreia, estão entre as queixas mais frequentes e geralmente inespecíficos nessa população^{1 2}.

A endoscopia digestiva é a propedêutica diagnóstica de escolha para a maioria das doenças gastrointestinais associadas ao HIV, considerando que a avaliação endoscópica e histopatológica pode fornecer diagnósticos em pacientes com sintomas inespecíficos¹.

Uma variedade de doenças gastrointestinais inflamatórias, infecciosas e neoplásicas podem estar associadas ao HIV, muitas vezes com predileção específica por determinados locais. A doença esofágica associada ao HIV inclui candidíase, infecção por citomegalovírus (CMV), vírus herpes simplex (HSV), ulceração idiopática, Sarcoma de Kaposi, além de outras doenças oportunistas mais raras. A doença gástrica, embora menos comum que a doença esofágica, freqüentemente envolve CMV, *Mycobacterium avium-intracelulare* (MAI) e neoplasia (SK, linfoma). Achados histopatológicos do intestino delgado e aspirados intestinais de pacientes infectados pelo HIV geralmente mostram enteropatia por HIV, MAI, protozoários (*Giardia*, *Isospora*, *Cryptosporidia*, amebas, *Microsporidia*) e helmintos (*Strongyloides stercoralis*). Já os achados colorretais demonstram processos virais (CMV, HSV), bacterianos (*Clostridiose*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*), fúngicos (criptococose, histoplasmose) e neoplásicos (SK, linfoma)¹.

A introdução da terapia antirretroviral mudou o espectro infeccioso do trato digestivo pelo HIV ao longo dos anos, bem como a incidência de infecções. Desta mesma forma, as complicações gastrointestinais também continuam a mudar².

O objetivo dessa revisão é descrever as características dos principais achados endoscópicos do esôfago

associado a HIV/SIDA, com ênfase no diagnóstico e conduta diante os achados macroscópicos, para que médicos clínicos, gastroenterologistas e endoscopistas valorizem os achados em exame de um paciente com HIV/SIDA e que suspeitem desta infecção diante do encontro destas alterações esofágicas.

MÉTODOS

Realizada revisão da literatura médica no PubMed utilizando o termo “AIDS and esophageal and review”, sendo apresentada 282 resultados. Procedeu-se a leitura dos resumos e posteriormente 05 trabalhos foram selecionados pelos autores, utilizando o critério de artigos mais recentes dentro dos que abordavam esse tema, incluindo artigos dos últimos 15 anos e que davam ênfase aos aspectos endoscópicos do comprometimento do esôfago pelo HIV/SIDA, quadro clínico e correlação histopatológica. Estes 5 artigos serviram de base para a primeira construção do texto, acrescido de livro texto e artigo da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Com o avanço da construção do trabalho, alguns aspectos necessitaram de mais aprimoramento, sendo procedido pesquisa no PubMed e na literatura brasileira, selecionando trabalhos que completassem as informações consideradas pertinentes pelos autores e considerando que a doença foi de grande importância em décadas anteriores, foi incluso alguns trabalhos mais antigos dos anos de 1997, 2002 e 2005. As imagens foram selecionadas de artigos revisados e utilizados na construção do trabalho.

DISCUSSÃO

As lesões esofágicas mais comuns associadas a HIV/SIDA são as esofagites por cândida, infecções por CMV e HSV e ulceração idiopática¹. O quadro clínico mais comum é o desenvolvimento de sintomas de forma aguda, como disfagia e odinofagia, levando a redução da ingestão alimentar, agravando o quadro clínico de pacientes imunossuprimidos pela piora do estado nutricional. Outros sintomas incluem dor retroesternal, febre, recusa alimentar, emagrecimento e tosse, além de complicações mais graves como hemorragia digestiva, estenoses, fistulas e perfurações³.

O diagnóstico de doenças esofágicas associadas a HIV/SIDA é realizado por anamnese clínica, exame físico, compreendendo a avaliação da cavidade oral e orofaringe, achados endoscópicos digestivos e histopatológicos. O melhor exame diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, que permite a avaliação da mucosa esofágica, coleta de biópsias para histopatológico e realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) e escovado citológico. Esse último procedimento aumenta a acurácia diagnóstica, porém nem sempre é possível ser realizado^{3,4}.

Embora a esofagite infecciosa seja muito comum, especialmente *Candida albicans*, outras formas de esofagite também são prevalentes. A tendência e a frequência diferem com base na causa, suscetibilidade e área geográfica. Outras causas incluem citomegalovírus, vírus herpes simplex, esofagite eosinofílica, esofagite induzida por pílula e doença do refluxo gastroesofágico⁴.

Esofagite por cândida

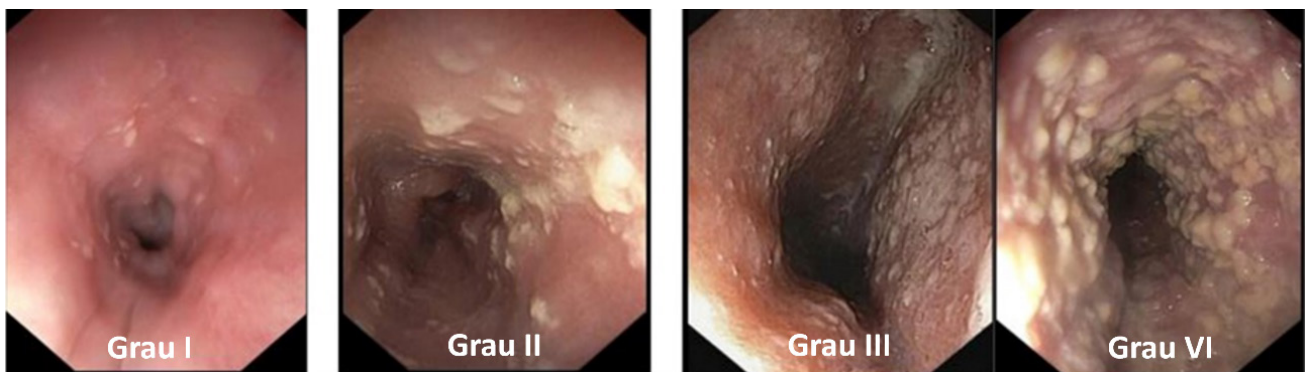
A causa mais comum de esofagite infecciosa é a infecção por cândida. No trato gastrointestinal, o esôfago é o segundo órgão mais suscetível a candidíase,

perdendo apenas para a orofaringe⁴. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolverão esofagite por cândida durante a vida, enquanto outros 85 a 90% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolverão candidíase orofaríngea. Normalmente, a cândida é um simbionte do esôfago, quando mecanismos de defesa do hospedeiro são prejudicados, ocorre proliferação na mucosa esofágica e forma placas adesivas^{4,5}.

Endoscopicamente, o diagnóstico de candidíase é feito pela presença de placas esbranquiçadas ou amarelas aderidas a mucosa, com enantema circundante, associadas ou não a ulcerações^{1,3,4}, como pode ser observado na Figura 1. As placas não são removidas facilmente com a lavagem e podem apresentar mucosa subjacente ulcerada ou friável³.

O aspecto endoscópico da esofagite por cândida foi descrito por Kodsi Be et al.¹², em 1976. A classificação proposta por Kodsi divide a candidíase esofágica em quatro graus, usando os seguintes achados da avaliação endoscópica: número e tamanho de placas esbranquiçadas, presença de edema, hiperemia, ulcerações e estreitamento da luz do órgão^{3,4} (Quadro 1; Figura 1).

FIGURA 1. Esofagite por Cândida



Fonte: Adaptado de Fitting⁶.

QUADRO 1. Graus de esofagite por Candida (Kodsi)

| Classificação | Achados Endoscópicos |
|---------------|--|
| Grau I | Pequeno número de placas (menores de 2mm) esbranquiçadas e elevadas com hiperemia, sem evidência de ulceração ou edema |
| Grau II | Múltiplas placas acima de 2mm com edema e hiperemia, sem úlceras. |
| Grau III | Placas confluentes elevadas lineares ou nodulares com hiperemia e ulceração. |
| Grau IV | Grau III mais friabilidade da mucosa que pode estar associada com estreitamento da luz do órgão. |

Fonte: Adaptado de Kodsi et al.¹².

O padrão ouro para o diagnóstico de candidíase esofágica é a confirmação histológica da infecção através das biópsias, que evidencia esporos, hifas ou pseudo-hifas compatíveis com infecção por cândida de diferentes espécies^{1,4}. Cerca de 50% dos casos de candidíase esofágica podem ocorrer coinfeção com vírus, como CMV e HSV, principalmente nos casos de doença avançada e contagem de CD4 < 200 células/ μL ³.

Candidíase esofágica geralmente responde bem à terapia antifúngica sistêmica, porém não responde à terapia tópica, como a candidíase orofaríngea, sendo a droga mais frequente prescrita o fluconazol oral 200 a 400 mg por dia, durante 14 a 21 dias. Para pacientes que podem não tolerar a medicação oral, a alternativa é 400 mg de fluconazol por via intravenosa diariamente. Para pacientes com candidíase esofágica refratária ao fluconazol, itraconazol 200 mg por dia por via oral ou voriconazol 200 mg duas vezes ao dia durante 14 a 21 dias são outras opções de tratamento^{4,5}.

Esofagite por Vírus do Herpes Simples (HSV)

Esofagite por herpes ocorre por reativação do HSV, com disseminação para o esôfago pelo nervo vago, ou extensão direta de infecção da cavidade oral para o esôfago. Assim como a infecção herpética orolabial, também está mais relacionada com o HSV tipo 1, embora também possa ocorrer pelo HSV-tipo 2⁴. Os sintomas incluem disfagia, odinofagia, febre e dor retroesternal em cerca de 50% dos casos. Pode coexistir herpes labial ou úlceras em orofaringe. Geralmente possui curso autolimitado, porém podem complicar com perfurações, sangramento digestivo, impaction alimentar, fístula traqueoesofágica, necrose e infecções sistêmicas⁴.

As características endoscópicas das lesões iniciais da infecção por HSV incluem pequenas vesículas arredondadas, circundadas por enantema; posteriormente o descolamento das vesículas resulta em úlceras rasas, bem delimitadas, dispersas e circundadas por mucosa íntegra. Com a evolução da infecção as úlceras podem se tornar mais profundas, exsudativas e coalescerem, sendo bem circunscritas e de aparência vulcânica, conforme pode ser observado na Figura 2^{1,3}.

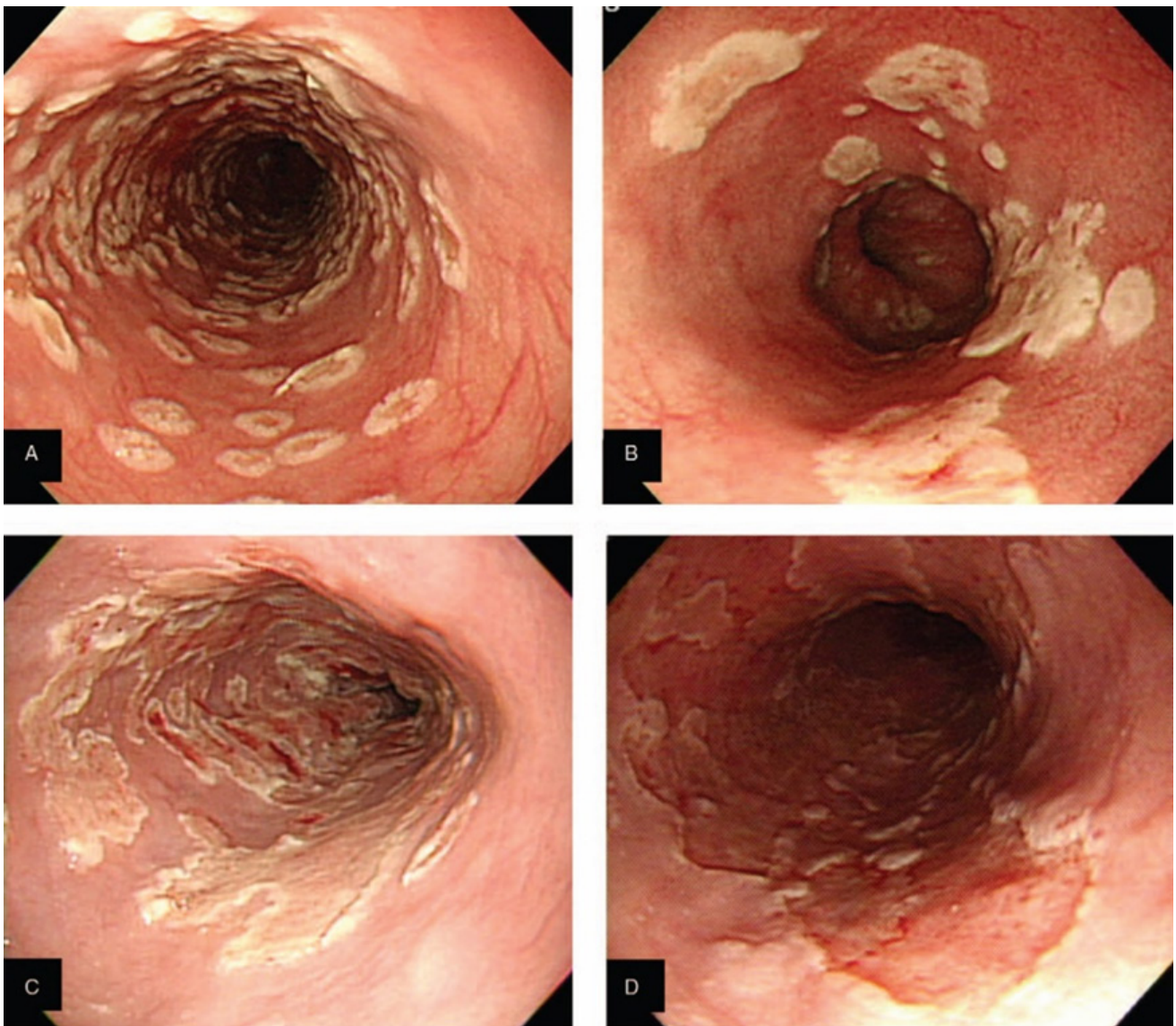
O diagnóstico de esofagite por HSV depende dos achados endoscópicos, avaliação histopatológica e cultura viral ou reação em cadeia da polimerase (PCR) do ácido desoxirribonucléico (DNA) de amostras de tecido⁵. A citologia por escovação é muito útil para o diagnóstico, pode ajudar no diagnóstico de candidíase esofágica e apresenta melhor preservação celular, mostrando os aspectos citológicos típicos que são núcleos em vidro fosco e células gigantes multinucleares. A técnica de escovação permite amostragem de áreas maiores do que as biópsias, podendo realizar diagnóstico definitivo em 20–100% dos casos⁸.

Estudos histológicos devem ser realizados em amostras de biópsias fixadas em formaldeído e embebidas em parafina, coradas com hematoxilina-eosina e Giemsa. A prata metenamina de Grocott e o ácido periódico de Schiff são necessários para descartar o diagnóstico de esofagite fúngica. As alterações patológicas típicas da esofagite por HSV são encontradas principalmente na borda das úlceras, onde devem ser realizadas as biópsias^{1,8,9,10}.

Os aspectos histopatológicos característicos encontrados pela microscopia óptica incluem balonização das células epiteliais escamosas, núcleos em vidro fosco com cromatina marginal e inclusões nucleares eosinofílicas (inclusões de Cowdry tipo A), bem como células gigantes multinucleares. Células gigantes e pequenos complexos de células escamosas são vistos principalmente na borda epitelial da úlcera. As inclusões Cowdry tipo A são encontradas quando as amostras são fixadas em ácido acético de Zencker ou solução de Bouin, e quando essas técnicas não são utilizadas, o achado destas inclusões é raro. Na microscopia eletrônica são evidenciadas estruturas virais paracristalinas. A histologia permite diagnóstico definitivo em 40–67% dos casos^{5,8,9}. A Figura 3 demonstra um exemplo de histologia.

Imunohistoquímica, imunofluorescência, hibridização *in situ* (ISH), ou a reação em cadeia da polimerase *in situ* pode ser justificada quando a natureza herpética da esofagite ulcerada não foi demonstrada por técnicas padrão. ISH e imunohistoquímica são usados para detectar rapidamente ácidos nucleicos virais em tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina. Estes dois méto-

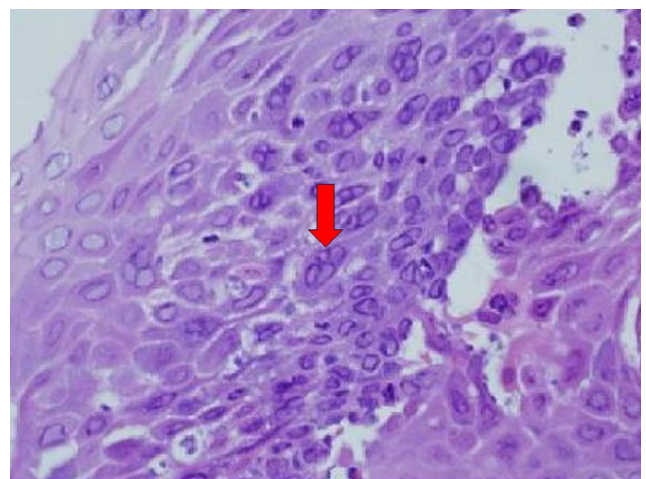
FIGURA 2. Esofagite por Herpes simples



(A) Lesões brancas ou amareladas com vesículas e distribuição difusa. (B) Úlceras superficiais com pseudomembranas. (C) Múltiplas pequenas úlceras superficiais formadas pela coalescência de vesículas precursoras. (D) Úlceras rasas bem demarcadas e distribuição circunferencial. Fonte: Adaptado de Jung et al.⁷.

dos parecem igualmente eficazes para o diagnóstico de esofagite por HSV, e os seus resultados estão mais bem correlacionados com a presença de inclusões virais do que com os resultados da cultura. A imunohistoquímica, que também é mais barata que a ISH, pode ser preferível para o trabalho de rotina na prática clínica^{8,9}. O método diagnóstico mais sensível e específico para confirmar a infecção pelo HSV continua sendo o isolamento do vírus a partir de culturas de tecidos, permitindo diagnóstico definitivo em 70-100% dos casos. Os vírus são identificados por alterações citopáticas típicas, na maioria das amostras dentro de 48 a 96 horas após a inoculação. O HSV pode ser identificado rapidamente

FIGURA 3. Alteração histopatológica na esofagite por herpes simples



Fonte: Bhaijee, 2011¹.

pela coloração imunohistoquímica de uma suspensão de cultura centrifugada após 24-36 horas. O isolamento do vírus também permite subtipagem, mapeamento de sequências genéticas e testes de sensibilidade antiviral⁸.

A avaliação diagnóstica de um paciente imunodeprimido com sintomas esofágicos deve envolver tanto a histologia quanto as culturas virais do esôfago, cuja combinação confere melhor valor diagnóstico. Como todos os métodos diagnósticos descritos acima podem ser falsamente negativos, a suspeita de esofagite por HSV pode ser finalmente confirmada pela eficácia do teste terapêutico com aciclovir^{8,9}.

O tratamento depende da condição de imunidade do paciente. Imunocompetentes ou imunossuprimidos podem ter resolução espontânea em 2 a 3 semanas, no entanto o tratamento antiviral é sempre indicado para prevenir a difusão da infecção e/ou para limitar o risco de desidratação, desnutrição e sequelas locais. O aciclovir continua sendo o tratamento de escolha para esofagite por HSV, embora existam poucos estudos controlados disponíveis. A administração oral realizada com aciclovir oral 200 mg, 5 vezes ao dia ou 400 mg, 3 vezes ao dia, tem eficiência semelhante à administração intravenosa, porém pode ser difícil administração devido à disfagia, odinofagia e vômitos. A administração intravenosa é realizada na dosagem de 15 mg/kg/dia ou 250 mg/m²/dia. Em pacientes imunodeprimidos, a falha do tratamento pode ser explicada por coinfeções esofágicas ou outras doenças esofágicas. O foscarnet está indicado em pacientes que não responderam ao aciclovir devido resistência a droga pelo vírus^{3,8}.

Esofagite por Citomegalovírus (CMV)

O CMV pertence à família herpes vírus e permanece latente no corpo do ser humano. A doença sintomática por CMV raramente ocorre em um hospedeiro imunocompetente, enquanto pacientes imunossuprimidos são suscetíveis a desenvolver infecções por CMV¹⁰. É o agente oportunista mais comum em pacientes infectados pelo HIV e, embora possa afetar todo o trato gastrointestinal, frequentemente envolve o esôfago e o cólon¹. Esofagite é a segunda

infecção mais comum no trato gastrointestinal pelo CMV, após a colite³.

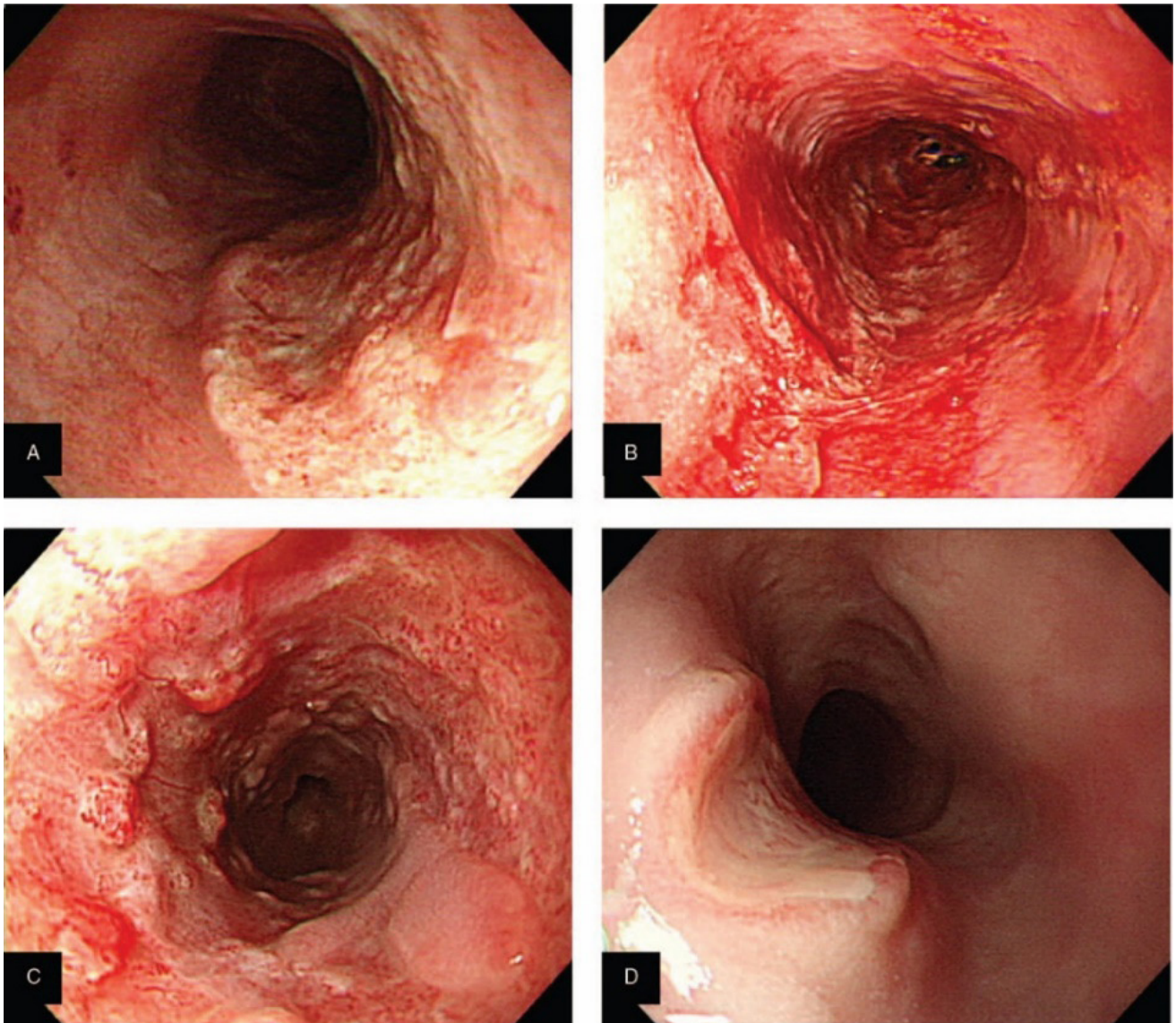
Os achados endoscópicos geralmente se apresentam com ulceração esofágica distal, que pode variar de pequena, discreta e superficial a extremamente grande e profunda, de modo que apenas o tecido de granulação infectado é evidente. As úlceras tendem a ser lineares ou profundas (Figura 4). Porém eventualmente o CMV pode se apresentar como uma lesão de massa ou pseudotumor inflamatório, causando obstrução luminal⁵.

As células infectadas por CMV são grandes (10–15 µm), com inclusões nucleares fortemente eosinófilas, circundadas por um halo claro e pequenas inclusões basofílicas citoplasmáticas, dando configuração de “olho de coruja” (Figura 5). Células infectadas e mortas podem aparecer mumificadas e aumentadas, mas sem inclusões nucleares¹.

As biópsias da base de úlcera são mais propensas a demonstrar inclusões características de CMV, que geralmente são vistas em células estromais e endoteliais, em comparação com a infecção por HSV, que se manifesta em células escamosas. Vasculite necrotizante e hiperplasia regenerativa da mucosa também podem estar presentes. Imunohistoquímica, imunofluorescência, ISH e PCR são procedimentos complementares ao diagnóstico microscópico e oferecem maior sensibilidade quando a infecção é latente¹.

Os agentes antivirais disponíveis para esofagite por CMV incluem ganciclovir intravenoso, foscarnet e cidofovir. Devido à sua eficácia, tolerabilidade e custo, o ganciclovir é geralmente a terapia de primeira linha. A sua eficácia na terapia de indução para qualquer uma das formas de doença por CMV é desconhecida, mas duvidosa, dada a sua baixa biodisponibilidade e níveis sanguíneos sub-ótimos em comparação com o ganciclovir intravenoso. O cidofovir é eficaz para retinite por CMV e relatos de casos documentam sua eficácia para doenças esofágicas. Uma política comumente usada é administrar ganciclovir intravenoso, pois a maioria dos pacientes responde clinicamente na primeira semana de terapia. O exame oftalmológico é obrigatório no momento do diagnóstico de infecção por CMV para excluir doença retiniana. Um novo exame endoscópico com biópsia de qualquer anormalidade da mucosa é indicado nos pacientes que continuam a apresentar

FIGURA 4. Características endoscópicas da esofagite por citomegalovírus

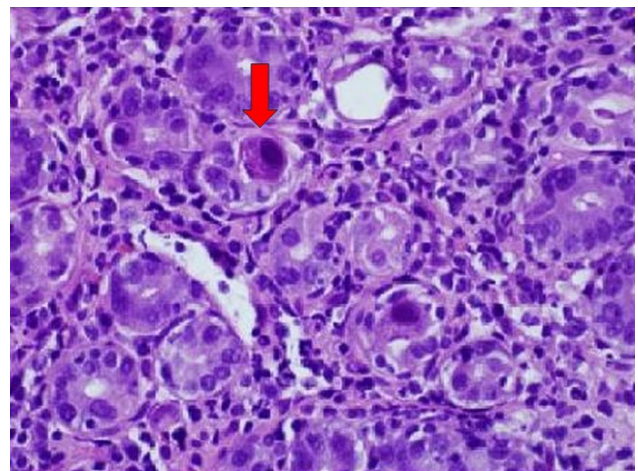


(A) Úlcera longitudinal com base irregular. (B) Úlcera circunferencial mal definida e com friabilidade. (C) Úlcera geográfica em cicatrização. (D) Úlcera profunda e perfurada com margem em ombros. Fonte: Adaptado de Jung et al.⁷.

sintomas persistentes após a terapia. Para pacientes com contraindicações importantes ou que não respondem ao ganciclovir, o foscarnet geralmente é eficaz. A terapia combinada com ganciclovir e foscarnet pode ser tão eficaz quanto a terapia de indução e a terapia de manutenção com um único medicamento, e também é eficaz para falhas de ganciclovir^{5,11}.

O diagnóstico diferencial entre esofagite por vírus HSV e esofagite por CMV é desafiador porque existem muitas semelhanças e sobreposições entre suas características endoscópicas⁵. Os achados histológicos e a confirmação por PCR demoram alguns dias, retardando o diagnóstico e o início do tratamento antiviral adequado. Além do mais ¼

FIGURA 5. Características histológicas do CMV



Fonte: Bhaijee et al.¹.

dos pacientes possuem sobreposição entre as duas infecções^{3,5}. Diagnóstico presuntivo baseado nos achados endoscópicos geralmente orienta a terapia antiviral empírica. Vários achados endoscópicos, como a morfologia e distribuição das lesões, são úteis no diagnóstico diferencial de esofagite por HSV e CMV. A esofagite por HSV geralmente envolve o esôfago médio a inferior e se apresenta com múltiplas úlceras rasas com vesículas. As úlceras são discretas e a mucosa interveniente tem aparência de normal. Em contraste, as úlceras na esofagite por CMV tendem a ser profundas, com aparência longitudinal. No entanto, muitas das características endoscópicas são semelhantes e se sobrepõem, dificultando o diagnóstico diferencial^{1,3,5}.

Ulceração esofágica idiopática

A ulceração esofágica idiopática associada ao HIV refere-se a úlceras grandes, irregulares, do esôfago médio e do esôfago distal sem agente etiológico identificável. Essas úlceras são tipicamente associadas a odinofagia grave e perda de peso, mas frequentemente respondem à terapia com corticosteroides e/ou talidomida. Endoscopicamente, as úlceras idiopáticas se assemelham às úlceras induzidas por CMV, mas são mais frequentemente solitárias e profundas. A biópsia revela um infiltrado inflamatório misto inespecífico, com eosinófilos proeminentes e tecido de granulação¹.

Outros achados endoscópicos no esôfago de paciente com HIV/SIDA

Outras doenças esofágicas em pacientes infectados pelo HIV incluem doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com esofagite ou estenose péptica, esofagite medicamentosa, carcinoma, tuberculose, histoplasmose, criptosporidiose, Sarcoma de Kaposi e infecção por *Pneumocystis*^{1,5}.

CONCLUSÃO

Apesar do uso generalizado de terapia antirretroviral (TARV) na infecção pelo HIV, o trato gastrointestinal ainda é frequentemente afetado por processos de doença associados ao HIV. Os pacientes

infectados pelo HIV geralmente apresentam sintomas gastrointestinais inespecíficos e a investigação diagnóstica requer a consideração de fatores de risco individuais e doenças gastrointestinais comuns associadas ao HIV. Uma abordagem baseada em sintomas para o diagnóstico direcionará a avaliação clínica, sendo primordial a realização de endoscopia digestiva alta com aquisição de material para análise patológica ou identificação de material genético, seja por biópsia ou escovado da mucosa esofágica.

O HIV/SIDA é uma doença infecciosa ainda muito prevalente e as infecções oportunistas ocorrem também no trato digestivo, sendo que os principais comprometimentos esofagianos são as infecções por *Candida*, CMV, HSV e ulceração idiopática. O principal sintoma é a disfagia e odinofagia, que pode ser aguda. A endoscopia digestiva alta permite observação macroscópicas das lesões, que apresentam aspectos característicos, e realização de biópsias para histopatológico, que confirmam o diagnóstico. A suspeição clínica das lesões esofágicas durante a realização de endoscopia digestiva alta em pacientes sem diagnóstico de infecção por HIV e a observação atenta das lesões esofágicas, com correta aquisição de material para estudo em pacientes sabidamente infectados ou não, podem modificar o tratamento e o prognóstico do indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Bhajjee F, Subramony C, Tang SJ, Pepper DJ. Human Immunodeficiency Virus-Associated Gastrointestinal Disease: Common Endoscopic Biopsy Diagnoses. *Pathol Res Int*. 2011 Apr 26;2011:1-8. doi: 10.4061/2011/247923.
2. Chong VH, Lim CC. Human immunodeficiency virus and endoscopy: Experience of a general hospital in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Mar 15;20(5):722-6.
3. Peruzzi PE. Esofagites Infecciosa. In: Averbach M, editor. *Atlas de Endoscopia Digestiva da SOBED*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2020. p. 81-88.
4. Mohamed AA, Lu X, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct 20;2019:1-6. doi: 10.1155/2019/3587186.
5. Wilcox CM. Consequências Gastrointestinais da infecção por Vírus da Imunodeficiência Adquirida. In: Feldman M, et al., editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p. 533-544.

6. Fitting D. Kodsi classification of Candida esophagitis. Endoscopy Campus [Internet]. Available from: <https://www.endoscopy-campus.com/en/classifications/kodsi-classification-of-candida-esophagitis/> [accessed 2023 Sep 30].
7. Jung KH, Choi J, Gong EJ, Lee JH, Choi KD, Song HJ, et al. Can endoscopists differentiate cytomegalovirus esophagitis from herpes simplex virus esophagitis based on gross endoscopic findings? *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(23):e15845. doi: 10.1097/MD.00000000000015845.
8. Iwamuro M, Kondo E, Tanaka T, Hagiya H, Kawano S, Kawahara Y, et al. Endoscopic Manifestations and Clinical Characteristics of Cytomegalovirus Infection in the Upper Gastrointestinal Tract. *Acta Med Okayama*. 2017 Apr 1;71(2):97-104.
9. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Arvanitakis M, Buset M. Upper gastrointestinal endoscopic findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010 Jul 1;11(6):412-7.
10. Génèreau T, Rozenberg F, Bouchaud O, Marche C, Lortholary O. Herpes esophagitis: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 1997 Aug;3(4):397-407.
11. Zaidi SA, Cervia JS. Diagnosis and Management of Infectious Esophagitis Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2002 Apr;1(2):53-62.
12. Kodsi BE, et al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. *Gastroenterology*. 1976 Nov;71(5):715-9. PMID: 964563.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Genserico Encarnação, 185, apto. 102, bloco D, Mata da Praia, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29065-420.

Manejo clínico das complicações da doença falciforme na sala de emergência: revisão de literatura

Clinical management of complications of sickle cell disease in the emergency room: literature review

Wilmar Barros Muniz Carréra^{1,2}, Síbia Soraya Marcondes^{1,2}, Marcos Daniel de Deus Santos^{1,2}

RESUMO

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é uma doença determinada geneticamente onde ocorre a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da cadeia beta da globina, resultando em uma hemoglobina anômala. Clínica e laboratorialmente é caracterizada por anemia hemolítica crônica, fenômenos vaso-oclusivos e lesão vascular progressiva. No Brasil, representa a doença hereditária monogênica mais comum e estima-se que haja entre 60.000 e 100.000 brasileiros com anemia falciforme. **Objetivos:** Revisar e descrever o manejo inicial a ser realizado pelo médico clínico, ainda no departamento de emergência, das principais complicações decorrentes da doença. **Métodos:** Revisão bibliográfica realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos com palavra-chave “*sickle cell disease emergency*”. **Resultados:** A DF cursa com complicações como crises algicas vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, infecções, entre outras que devem ser rapidamente diagnosticadas a fim de início rápido do tratamento com analgésicos, antibióticos ou transfusões de sangue simples ou de troca, além de outros tratamentos específicos indicados conforme cada complicação. Quando não diagnosticadas e tratadas rapidamente, podem ser fatais. **Conclusão:** A DF ainda é uma patologia muito prevalente no mundo com alta taxa de morbimortalidade relacionada às complicações da doença. Assim, um rápido e assertivo diagnóstico por parte dos profissionais de saúde dos departamentos de urgência e emergência é de suma importância para garantir um atendimento de qualidade aos pacientes.

Palavras-chave: Doença Falciforme; Hemoglobinopatia; Emergência.

ABSTRACT

Introduction: Sickle Cell Disease (SCD) is a genetically determined disease where the amino acid glutamic acid is replaced by valine, in position 6 of the beta globin chain, resulting in anomalous hemoglobin. It is described by chronic hemolytic anemia, specific vaso-occlusive and progressive vascular lesions. In Brazil, it represents the most common monogenic hereditary disease and it is estimated that there are between 60,000 and 100,000 Brazilians with sickle cell anemia. **Objectives:** Review and describe the initial management to be carried out by the clinical physician, still in the emergency department, of the main complications arising from the disease. **Methods:** Bibliographic review carried out in the *Pubmed* database, considering articles with the keyword “*sickle cell disease emergency*”. **Results:** SCD presents complications such as vaso-occlusive pain crises, acute chest syndrome, infections and others that must be quickly diagnosed in order to quickly start treatment with analgesics, antibiotics or simple or exchange blood transfusions, among others. specific treatments indicated according to each complication. When not diagnosed and treated quickly, they can be fatal. **Conclusion:** SCD is still a very prevalent pathology in the world with a high rate of morbidity and mortality, related to the complications of the disease. Therefore, a quick and accurate diagnosis by healthcare professionals in urgency and emergency departments is extremely important to ensure quality care for patient.

Keywords: Sickle Cell Disease; Hemoglobinopathy; Emergency.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

wilmar.carrera@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Wilmar Barros Muniz Carréra, Síbia Soraya Marcondes, Marcos Daniel de Deus Santos.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

26/1/2024

Aprovado:

11/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é o termo utilizado para se referir a um conjunto de síndromes clínicas, determinadas geneticamente, caracterizadas por anemia hemolítica crônica, fenômenos vaso-oclusivos e lesão vascular progressiva. Isso ocorre devido a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da globina e resultam em uma hemoglobina anômala, menos solúvel, quando da desoxigenação da hemácia. Essa hemoglobina polimeriza-se, interage com a membrana celular, causando a alteração morfológica nas hemácias, em forma de foice, que dá nome à doença. A doença tem herança autossômica recessiva e é mais frequente nos povos africanos, porém com a migração populacional está presente em praticamente todos os continentes¹⁻².

No Brasil, a DF representa a doença hereditária monogênica mais comum, com maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste. Estima-se que haja entre 60.000 e 100.000 brasileiros com DF, com 3500 novos casos por ano. Essa condição é uma doença inflamatória crônica, com episódios de complicações agudas graves como acidentes vasculares encefálicos, síndromes torácicas agudas e infecções, que, embora tratáveis, reduzem tanto a qualidade quanto a expectativa de vida desses pacientes.

O diagnóstico precoce por meio dos testes de triagem neonatal e a introdução da hidroxureia são avanços significativos no manejo da doença³. Diante da importância e da prevalência que essa patologia representa ao Brasil, é crucial que os serviços de saúde, principalmente os voltados para o atendimento de urgência e emergência, saibam identificar e conduzir as complicações inerentes ao quadro clínico da DF.

Este trabalho tem como objetivo revisar, descrever e orientar a abordagem inicial a ser realizada pelo médico clínico, ainda no departamento de emergência, das principais complicações decorrentes da doença falciforme, a fim de contribuir com a melhora no atendimento dos pacientes, bem como proporcionar maior sobrevida e melhor qualidade de vida a essas pessoas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sobre as principais emergências clínicas relacionadas à DF, bem como diagnóstico, manejo e tratamento na sala de emergência. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos com palavra-chave “*sickle cell disease emergency*”, além de documentos do Ministério da Saúde, como o *Manual De Eventos Agudos em Doença Falciforme 2009*¹¹ e *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme*²⁷.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Os indivíduos portadores da DF herdaram obrigatoriamente uma mutação materna e uma paterna, sendo a condição homozigótica (SS) o único genótipo que pode ser denominado DF, forma mais grave da doença⁴⁻⁵.

A hemoglobina anômala, denominada HbS, na sua forma desoxigenada, modifica-se e perde a estrutura quaternária retornando à estrutura primária por polimerização. Como resultado, torna-se insolúvel e altera o formato de disco bicôncavo da hemácia em uma estrutura semelhante a uma foice. Os eritrócitos em foice apresentam alterações na membrana e se rompem, causando a hemólise intravascular. Além disso, a hemólise interfere no metabolismo do óxido nítrico endotelial, gerando um estado inflamatório crônico e fenômenos vaso-oclusivos⁶⁻⁹.

As manifestações clínicas decorrem dos dois pilares da fisiopatologia: Hemólise crônica intravascular e fenômenos vaso-oclusivos. A clínica é variável, assim como a gravidade. As complicações podem ser agudas e crônicas. As agudas incluem, principalmente, infecções recorrentes, anemia grave, crises algicas, e síndrome torácica aguda.

Infecções

Pacientes com DF apresentam risco aumentado de infecções por microorganismos encapsulados, prin-

principalmente do trato respiratório, como resultado da auto-esplenectomia e alterações do sistema complemento e imunidade celular. Embora a antibioticoproxifilaxia e vacina contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* tenha reduzido a mortalidade, ela ainda ocorre em cerca de 3% das crianças com DF. As infecções mais comuns incluem pneumonia, otite média, meningite e osteomielite¹⁰.

É necessário colher anamnese, realizar exame físico, atentando para possíveis focos de infecção, bem como piora da palidez cutânea. Exames complementares, como hemograma, hemoculturas, radiografia de tórax e elementos anormais e sedimentos urinários, podem ser úteis na investigação. Em caso suspeita de meningite, a punção lombar está indicada. Independentemente da idade, pacientes com febre e deterioração clínica devem ser investigados. Em caso de suspeita de pneumonia, a internação hospitalar está indicada para realização de antibioticoterapia venosa. Se houver suspeitas de outros focos infecciosos não graves, o tratamento ambulatorial e empírico com Amoxicilina é uma opção¹¹.

A osteomielite, que ocorre principalmente em fêmur, tíbia e úmero, relaciona-se aos múltiplos infartos ósseos, e tem prevalência em cerca de 12% dos pacientes. Os agentes etiológicos mais frequentes são *Salmonella*, *Staphylococcus* e bacilos gram negativos entéricos¹²⁻¹³. O diagnóstico geralmente é de difícil distinção entre um quadro de crise vaso-oclusiva. Em radiografias simples, as alterações precoces podem ser inespecíficas. Portanto, essa complicação é suspeitada diante de um quadro de crise algica sem melhora após tratamento por pelo menos 1-2 semanas. A cintilografia óssea e a Ressonância magnética são melhores para o diagnóstico. A hemocultura muitas vezes não identifica o agente etiológico, sendo necessário iniciar tratamento com antibiótico empiricamente. Boas opções incluem Ceftriaxone ou ciprofloxacino + oxacilina¹².

Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda é definida como um infiltrado pulmonar novo, evidenciado por radiografia de tórax, associado a febre, tosse, dor torácica, dispneia ou hipoxemia.

Essa complicação, potencialmente fatal, representa a segunda maior causa de hospitalização e é a principal razão para internações em centros de terapia intensiva em pacientes com DF. Ela surge aproximadamente entre 24 e 72 horas após um quadro de crise vaso-oclusiva torácica¹⁴⁻¹⁵. Geralmente, é desencadeada por uma infecção ou evento embólico/oclusivo da vasculatura do pulmão¹⁶. Dentre os agentes etiológicos, destacam-se microorganismos atípicos, como *Chlamydia* e *Mycoplasma*, bactérias mais comuns, como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Klebsiella, pneumococo e vírus¹⁴⁻¹⁵.

A terapia deve ser iniciada imediatamente, visando melhorar a hipoxemia e reduzir dos níveis de HbS. Está indicado o início de antibioticoterapia empírica com cefalosporina (3° ou 4° geração) ou beta lactâmico em associação com macrolídeo¹⁴. A oxigenoterapia deve ser instituída para manter saturação de O₂ ≥ 90%¹¹.

A transfusão sanguínea simples está indicada com o objetivo de aumentar o hematócrito para 30% ou a hemoglobina para 10g/dl, diminuindo, assim, a falcização. Deve-se evitar aumento de hemoglobina acima de 11g/dl pelo risco de hiperviscosidade^{17,18}.

Já a transfusão de troca é recomendada para uma redução mais rápida da HbS, diminuindo o fenômeno vaso-oclusivo com menor risco de hiperviscosidade. O objetivo é alcançar HbS < 30% da concentração total de hemoglobina. Ela está indicada nos casos não responsivos a transfusão simples, em pacientes com história prévia de síndrome torácica aguda e quadro em franca evolução¹⁷⁻¹⁹.

Crise vaso-oclusiva

A crise algica vaso-oclusiva é a queixa clínica mais comum nos pacientes com DF, representando cerca de 90% das internações hospitalares. O quadro está relacionado a isquemia do tecido afetado pela falcização das hemácias, que são menos flexíveis, fenômenos inflamatórios e trombóticos, com consequente obstrução da circulação capilar. Os principais fatores desencadeantes das crises são o frio, desidratação, exercícios físicos extenuantes, infecções e hipoxemia¹¹. Apesar dos fatores citados, a ocorrência de crises algicas ainda é imprevisível. Os locais mais acometidos são região lombar, fêmur e joelhos²⁰.

O manejo baseia-se no rápido reconhecimento do quadro para diagnóstico e avaliação da intensidade da dor, levando em consideração o julgamento do próprio paciente, utilizando escalas de dor disponíveis. Trata-se de uma emergência clínica em que o tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico com o objetivo de alívio da dor, uma vez que o quadro tem íntima relação com os mesmos fatores de risco para outras características patológicas da doença, como exacerbação da anemia hemolítica e infecções²¹.

A crise vaso-oclusiva divide-se em quatro principais fases:

1. Prodrômica: início de parestesias nos locais que desenvolverão dor; dura em média 2 dias.
2. Fase inicial do infarto: início da dor, com aumento progressivo.
3. Fase pós-infarto: a dor persiste, com sinais e sintomas de inflamação no local.
4. Fase Pós-crise: a dor regride, geralmente dura 2 dias²².

A terapêutica inicia-se com repouso no leito, hidratação hídrica vigorosa e analgesia conforme escala de dor, podendo ser necessária a transfusão sanguínea. A oxigenoterapia suplementar não tem efeito na duração da dor, e deve ser utilizada apenas em caso de hipoxemia²².

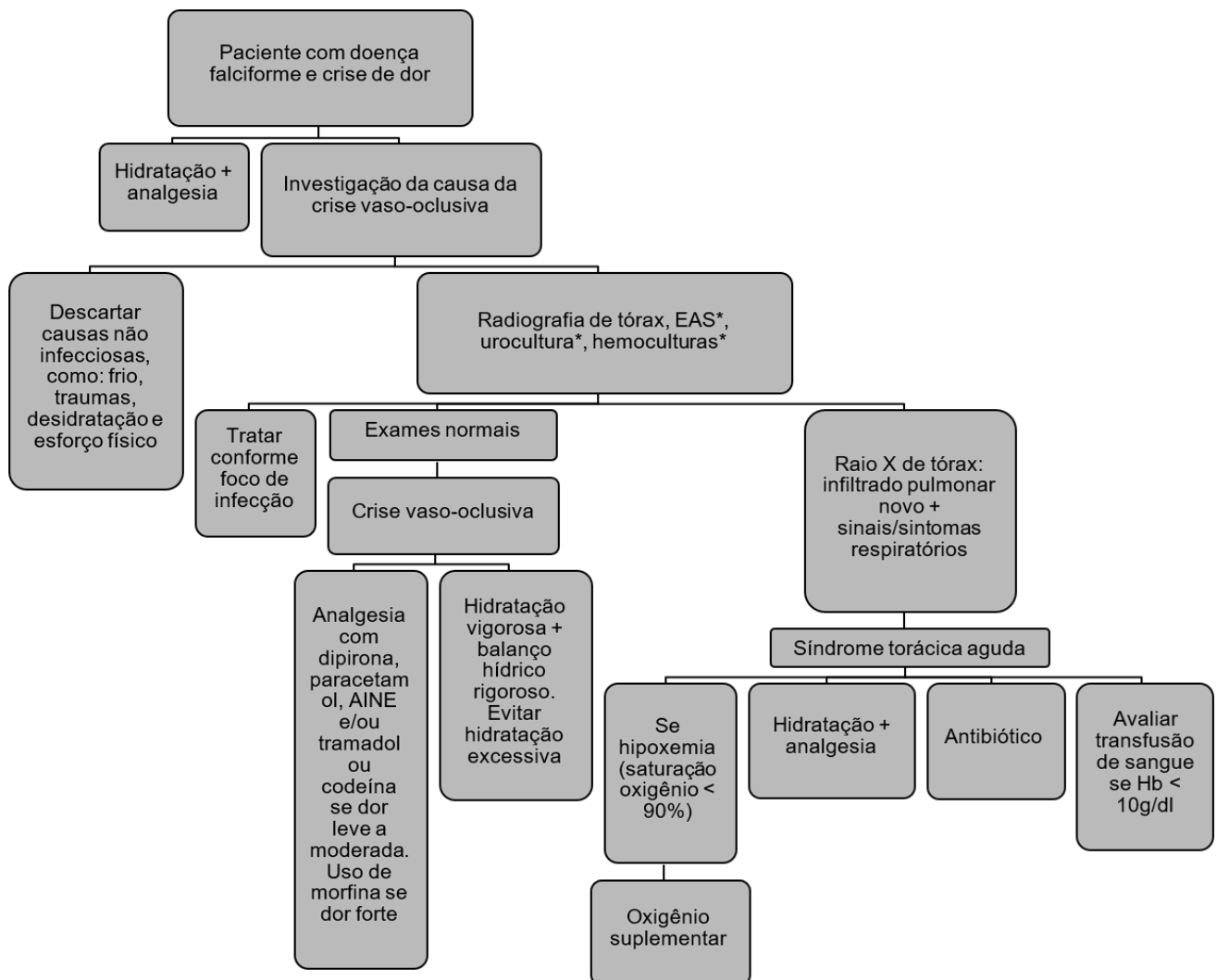
A administração de analgésicos pode ser feita por via oral ou parenteral, de acordo com a intensidade da dor. Em casos de dor leve, pode-se lançar mão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), dipirona e paracetamol²². Nos quadros moderados a graves, opioides devem ser utilizados. Pode-se utilizar desde opioides fracos como codeína e tramadol, ou de maior potência como a morfina²². A transfusão de concentrado de hemácias é reservada para crises refratárias, devendo ser leucorreduzidas e fenotipadas²³.

O Quadro 1 reúne os principais analgésicos utilizados, assim como sua posologia e indicações. A Figura 1 demonstra a abordagem inicial e diagnóstico diferencial de pacientes com crises algícas.

QUADRO 1. Principais medicamentos utilizados

| Medicamento | Dose | Via | Intervalo | Nível de Dor* | Observações |
|----------------------|--|---|------------------|---------------|-------------------------------------|
| Dipirona | Adulto: 500 mg/dose Lactente 10 mg/kg/dose ou 40 mg/kg/dia Pré-escolar: 15-20 mg/kg/dose ou 60 mg/kg/dia (máx1g) Escolar: 25 mg/kg/dose ou 100 mg/kg/dia (máx.2g) | Via oral, intramuscular ou endovenosa | 4 – 6h | Níveis 1/2/3 | Pode haver associação com opioides. |
| Paracetamol | Adulto: 500-1000 mg/dose Criança: 10-15 mg/kg/dose | Via oral | 4h | Níveis 1/2/3 | Pode haver associação com opioides. |
| Diclofenaco de Sódio | Adulto: 50 mg/dose Criança: 1mg/kg/dose | Via oral | 8 – 12h | Níveis 2/3 | |
| Ibuprofeno | Adulto: 400 mg/dose Criança: 10 mg/kg/dose ou 30-60 mg/kg/dia | Via oral | 4 – 6h 6 – 8h | Níveis 2/3 | |
| Naproxeno | Adulto: 500 mg/dose (inicial) a seguir 250 mg/dose Criança: 10-20 mg/kg/dose | Via oral | 6 – 8h 12h | Níveis 2/3 | |
| Codeína | Adulto: 10-20 mg/dose Criança: 1,0-1,5 mg/kg/dose | Via oral Via retal | 4 – 6h | Nível 3 | |
| Morfina | Adulto: 10-30 mg/dose Criança: 0,05-0,1 mg/kg/dose (máximo10 mg) | Via oral, intramuscular e subcutânea | 4h | Nível 3 | |
| Tramadol | 100-400 mg/dose | Via oral | 3 – 4h | Nível 3 | Uso não recomendado em crianças. |

Escala Subjetiva de Dor (1 – 10 pontos): Nível 1: (1 – 3 pontos) Dor Leve; Nível 2: (3 – 6 pontos) Dor Moderada; Nível 3: (6 – 10 pontos) Dor intensa. Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

FIGURA 1. Fluxograma da abordagem inicial de pacientes com crise de dor

* Conforme avaliação clínica. Fonte: Elaboração própria.

Priaprismo

O priaprismo é o termo utilizado para descrever a ereção persistente e dolorosa do pênis. Pode ocorrer em pacientes com DF em qualquer idade, sendo mais comum após os 10 anos¹¹. Trata-se de uma emergência urológica causada pelo aprisionamento de hemácias falcizadas nos corpos cavernosos. O priaprismo pode apresentar-se de forma intermitente, com duração de 30 minutos a 4 horas, ou persistente, com mais de 4 horas, podendo causar fibrose do órgão e levar a impotência sexual²³. A Figura 2 aborda a abordagem inicial do quadro de priaprismo até o leito de emergência.

O tratamento visa a reversão da ereção não desejada, alívio da dor e preservação da função do ór-

gão. Está indicada, inicialmente, hidratação venosa vigorosa como estímulo a diurese, analgesia e agentes adrenérgicos. Contudo, em caso de persistência do quadro, abordagem cirúrgica faz-se necessária com aspiração e irrigação do corpo cavernoso. Se, mesmo assim, persistir a ereção, deve-se realizar um shunt cavernoso para a drenagem sanguínea²³.

Acidente vascular encefálico

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma complicação grave que pode ocorrer em qualquer faixa etária de pacientes com DF. A apresentação clínica varia conforme a idade. O AVE isquêmico é mais comum na infância e na adolescência, acometendo cerca de 7,4% de pessoas abaixo dos 14 anos e 11% abaixo dos 20 anos²⁴. Acontece, principalmente, de-

FIGURA 2. Fluxograma da abordagem inicial do priapismo



Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

vido a facização de hemácias na vasa vasorum com posterior estreitamento das artérias subsequentes. O tratamento é bem definido na literatura e objetiva-se uma rápida redução da HbS a níveis abaixo de 30% com eritrocitofereze automática ou transfusão de troca manual, com base em 60ml/kg²⁵.

O AVE hemorrágico é mais comum na idade adulta em decorrência de aneurismas cerebrais e a síndrome de Moyamoya (estenose crônica e idiopática das artérias carótidas internas e consequente aumento do risco de isquemia/sangramentos) com ruptura de pequenos vasos decorrentes da neovascularização. Contudo, ainda faltam orientações específicas bem definidas a respeito do tratamento, que se baseia em suporte neurológico/neurocirúrgico²⁵.

Para prevenção das complicações cerebro-vasculares, deve ser iniciado aos anos de idade o rastreamento anual com doppler transcraniano. Os casos com risco aumentado para AVE são acompanhados para receber tratamento adequado, como, por exemplo, o programa de transfusão crônica que se mostra como boa opção de profilaxia primária para pacientes com velocidade ao doppler transcraniano maior que 200 cm/seg e visa manter a HbS abaixo de 30% e uma Hb basal de 9,0 g/dl¹¹.

Indicações de transfusão

Várias complicações cursam com necessidade de transfusão em caráter de emergência. O Quadro 2 lista as principais complicações que necessitam de avaliação para a decisão de transfusão de emergência. Por fim, é recomendado, sempre que possível, que as transfusões em paciente com DF sejam filtradas e fenotipadas, de forma a prevenir reações transfusionais de aloimunização eritrocitária, HLA, entre outras¹¹.

QUADRO 2. Principais indicações de transfusão de emergência em pacientes com anemia falciforme

| |
|---|
| 1) Queda de Hb de 2 g/dl ou mais em relação ao basal, com repercussão hemodinâmica. |
| 2) Síndrome Torácica Aguda. |
| 3) Hipóxia Crônica. |
| 4) Falência Cardíaca |
| 5) Cansaço e dispneia com Hb abaixo do basal. |

Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

CONCLUSÃO

A DF é uma patologia altamente prevalente em todo o mundo. Apenas 4,63% das mortes de pacientes com DF não estão relacionadas a doença²⁶. O diagnóstico diferencial rápido e preciso das complicações da DF, como infecções, síndromes torácicas agudas, crises vaso-oclusivas, acidentes vasculares encefálicos ou priapismo é imprescindível para o início imediato do tratamento adequado, como analgésicos, antibioticoterapia, transfusão sanguínea simples ou de troca, ou outras terapias específicas discutidas anteriormente.

Contudo, tal diagnóstico só é possível a partir do conhecimento das complicações e deve ser suscitado pelos profissionais de saúde ao atenderem pacientes com DF nos departamentos de urgência e emergência, já que esta é a principal porta de entrada desses pacientes com quadros agudos da doença, proporcionando melhoria da qualidade de vida e um atendimento equitativo para essa população.

REFERÊNCIAS

- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
- Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 663-80.
- Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):203-6.
- Zago MA, Pinto AC. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207-14.
- Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008;112(10):3927-38.
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
- Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):926-32.
- Hebbel RP, Osarogiabon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11(2):129-51.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
- Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease.* *Blood.* 1995;86:776-83.
- Ministério da Saúde. *Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme.* Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;129:482-90.
- Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease. *Radiographics.* 2007;27:1005-21.
- Johnson CS. The Acute Chest Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:857-79.
- Gladwin MT, Elliott V. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
- Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MN, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):6-13.
- Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ.* 2003;327(7424):1151.
- Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;38(4):315.
- Lombardo T, Rosso R, La Ferla A, Ferro MG, Ximenes B, Frontini V, Pennisi S. Acute Chest Syndrome: the role of erythro-exchange in patients with sickle cell disease in Sicily. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(1):39.
- Ballas SK. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:97-105.
- Johnson CS. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):857-79.
- Nicola P, Sorrentino F, Scaramucci L, de Fabritiis P, Cianciulli P. Pain Syndromes in Sickle Cell Disease: An Update. *Pain Med.* 2009;10(2):470-80.
- Lottenberg R, Hassell KL. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:58-65.
- Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology.* 1997;49:1541-5.
- Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and the Brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:31-46.
- Silva-Pinto AC, Costa FF, Gualandro SFM, Fonseca PBB, Grindler CM, Souza Filho HCR, et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269583.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta Nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasília: do Ministério da Saúde; 2018.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: WBMC, SSM, MOOS. Investigação: WBMC, SSM, MDDS. Metodologia: WBMC, SSM, MDDS. Coleta de dados: WBMC, SSM, MDDS. Tratamento e análise de dados: WBMC, SSM, MDDS. Redação: WBMC, SSM, MOOS. Revisão: WBMC, SSM, MDDS. Aprovação da versão final: WBMC, SSM, MOOS. Supervisão: SSM, MDDS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Dr. Eurico de Aguiar, 541, apto. 1010, Santa Lúcia, Vitória/ ES, Brasil. CEP: 29056-205.

Novas terapias para cardiomiopatia hipertrófica: uma revisão integrativa

New therapies for hypertrophic cardiomyopathy: an integrative review

Herbert Felipe Heimbeck¹, Mateus Oliveira Potratz¹, Vanessa Sanson Lani¹, Stella de Souza Carneiro¹

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia hipertrófica é uma das doenças cardíacas hereditárias mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 500 pessoas de todas as idades. Em casos graves, os pacientes podem apresentar risco de arritmias cardíacas e evoluir com morte súbita. **Objetivos:** Avaliar quais estudos foram publicados nos últimos 5 anos sobre novos tratamentos disponíveis para pacientes diagnosticados com Cardiomiopatia Hipertrófica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na PubMed, na busca de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos com a utilização dos descritores: Cardiomiopatia, Hipertrófica e Cardiomiopatias. **Resultados:** Novos medicamentos surgiram para a melhora de biomarcadores importantes, alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida, atenuação de progressão da hipertrofia e fibrose miocárdica, além da melhora na capacidade de exercício. Novos procedimentos para intervenção visam a redução do músculo cardíaco espessado, alívio da obstrução do fluxo sanguíneo e melhora dos sintomas. Além disso, os dispositivos estão cada vez mais incorporados na prática clínica com o objetivo de reverter arritmias. **Conclusão:** Os fármacos demonstraram impactos hemodinâmicos positivos, redução de gradientes e modulação de biomarcadores e a progressão da hipertrofia cardíaca. Procedimentos inovadores mostraram resultados animadores na redução de gradientes e alívio de sintomas. Apesar dos avanços, são necessários mais estudos clínicos para validar e consolidar essas descobertas, além de avaliar segurança e eficácia a longo prazo. O campo da cardiomiopatia hipertrófica está em constante evolução, e as pesquisas recentes representam um progresso significativo na busca por terapias mais eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: Cardiomiopatia; Hipertrófica; Cardiomiopatias.

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy is one of the most common hereditary heart diseases, affecting approximately 1 in 500 people of all ages. In severe cases, patients may be at risk of cardiac arrhythmias and progress to sudden death. **Objectives:** To evaluate which studies have been published in the last 5 years on new treatments available for patients diagnosed with Hypertrophic Cardiomyopathy. **Methods:** A systematic review of the literature was carried out on PubMed, searching for clinical trials published in the last 5 years using the descriptors: Cardiomyopathy, Hypertrophic and Cardiomyopathies. **Results:** New medications have emerged to improve important biomarkers, relieve symptoms and improve quality of life, attenuate the progression of myocardial hypertrophy and fibrosis, in addition to improving exercise capacity. New intervention procedures aim to reduce thickened heart muscle, relieve blood flow obstruction and improve symptoms. Furthermore, devices are increasingly incorporated into clinical practice with the aim of reversing arrhythmias. **Conclusion:** The drugs demonstrated positive hemodynamic impacts, reduction of gradients and modulation of biomarkers and the progression of cardiac hypertrophy. Innovative procedures have shown encouraging results in reducing gradients and relieving symptoms. Despite advances, more clinical studies are needed to validate and consolidate these findings, in addition to evaluating long-term safety and efficacy. The field of hypertrophic cardiomyopathy is constantly evolving, and recent research represents significant progress in the search for more effective and personalized therapies.

Keywords: Cardiomyopathy; Hypertrophic; Cardiomyopathies.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

felipeheimbeck@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Herbert Felipe Heimbeck, Mateus Oliveira Potratz, Vanessa Sanson Lani, Stella de Souza Carneiro.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

19/2/2024

Aprovado:

25/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma das doenças cardíacas hereditárias mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 500 pessoas. É uma condição médica em que o músculo cardíaco se torna mais espesso do que o normal, o que pode dificultar o bombeamento eficiente do sangue para o corpo. A escolha do tratamento depende do aparecimento de sintomas e da extensão do espessamento das paredes do coração. É importante que os pacientes com CMH sejam cuidadosamente avaliados e acompanhados por um cardiologista especializado para determinar o melhor tratamento para suas necessidades individuais¹⁻³.

O diagnóstico de CMH é feito com base em uma combinação de história clínica, exame físico e testes diagnósticos. O objetivo é avaliar a espessura do músculo cardíaco, a função do órgão e identificar possíveis complicações associadas à doença. O ecocardiograma é capaz de detectar o aumento da espessura do músculo cardíaco, bem como outras características típicas da CMH, como o espessamento assimétrico do septo interventricular e a presença de gradientes de pressão no ventrículo esquerdo. Além disso, o ecocardiograma permite avaliar a função cardíaca, incluindo a fração de ejeção, o fluxo sanguíneo e a presença de insuficiência mitral^{4,5,2}.

A CMH pode afetar pessoas de todas as idades, desde recém-nascidos até idosos, e pode causar uma série de sintomas. Um dos sintomas mais comuns é a dispneia. Outros sintomas incluem dor no peito, desconforto torácico ou aperto, tontura, síncope ou pré-síncope e palpitações. Em casos graves de CMH, os pacientes podem apresentar risco de arritmias cardíacas e evoluir com morte súbita cardíaca (MSC). Uma vez que os sintomas da CMH podem ser semelhantes a outras condições cardíacas, a avaliação clínica com suporte de exames diagnósticos é fundamental^{6,7}.

Além do ecocardiograma, outros exames diagnósticos como a ressonância magnética cardíaca (RMC) e o eletrocardiograma (ECG) podem ser realizados para avaliação da CMH. A RMC se destaca por oferecer uma avaliação mais precisa da espessura do músculo cardíaco e da função cardíaca com uma medição precisa das espessuras das paredes ventri-

culares e a detecção de fibrose miocárdica, característica comum na CMH em comparação ao ecocardiograma, enquanto o ECG é eficaz na detecção de possíveis arritmias cardíacas associadas à CMH⁸⁻¹¹.

A RMC é frequentemente realizada com a administração de gadolínio, um agente de contraste capaz de identificar a presença de fibrose miocárdica, achado de relevância significativa na CMH, podendo estar associado a um maior risco de arritmias ventriculares e eventos cardiovasculares adversos. Além de identificar a fibrose miocárdica, a RMC também pode oferecer informações sobre o fluxo sanguíneo no ventrículo esquerdo, outra característica crucial na CMH. Portanto, a RMC se revela particularmente valiosa em pacientes com CMH que apresentam sintomas como angina ou dispneia, proporcionando uma avaliação detalhada da anatomia e função cardíaca⁸⁻¹¹.

Em casos suspeitos de CMH com história familiar de doença cardíaca ou morte súbita, pode ser indicado o teste genético para detectar a existência de genes associados à doença. O teste genético para a CMH é realizado por meio de uma amostra de sangue ou saliva do paciente. Existem atualmente mais de 20 genes conhecidos que podem causar CMH, sendo que a mutação mais comum é encontrada no gene MYH7, responsável pela produção de uma proteína chamada miosina. O diagnóstico pelo teste genético pode ser útil para confirmar o diagnóstico de CMH em casos suspeitos, especialmente em pacientes que não apresentam sintomas ou têm uma forma leve da doença. Além disso, o teste pode ser utilizado para identificar membros da família que também possuem uma mutação genética, permitindo um monitoramento precoce e um tratamento preventivo^{8,12,13}.

A CMH sintomática pode ser tratada de diversas maneiras, sendo os principais métodos a terapia farmacológica, tratamento invasivo e transplante cardíaco. A primeira linha de tratamento geralmente envolve a utilização de beta-bloqueadores, com objetivo de melhora de sintomas. Cada caso deve ser avaliado individualmente, considerando a gravidade da doença, idade e condições clínicas do paciente¹⁴⁻¹⁵.

Atualmente está sendo discutido a falta de um limite claro e aceitável para a espessura da parede,

no diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica apical (apCMH). Enquanto as diretrizes estabelecem ≥ 15 mm como limite para todos os subtipos de CMH. Um estudo propõe uma abordagem mais personalizada, utilizando a ressonância magnética cardíaca. A apCMH “relativa” foi descrita com características eletrocardiográficas típicas, pela perda de afilamento apical, e obliteração de cavidade, mas também com menos de 15mm de espessura máxima de parede¹⁶.

Para entender melhor os avanços dos tratamentos disponíveis para a CMH, o presente estudo buscou responder a seguinte questão norteadora: quais estudos foram publicados nos últimos 5 anos sobre novos tratamentos disponíveis para pacientes diagnosticados com Cardiomiopatia Hipertrófica?

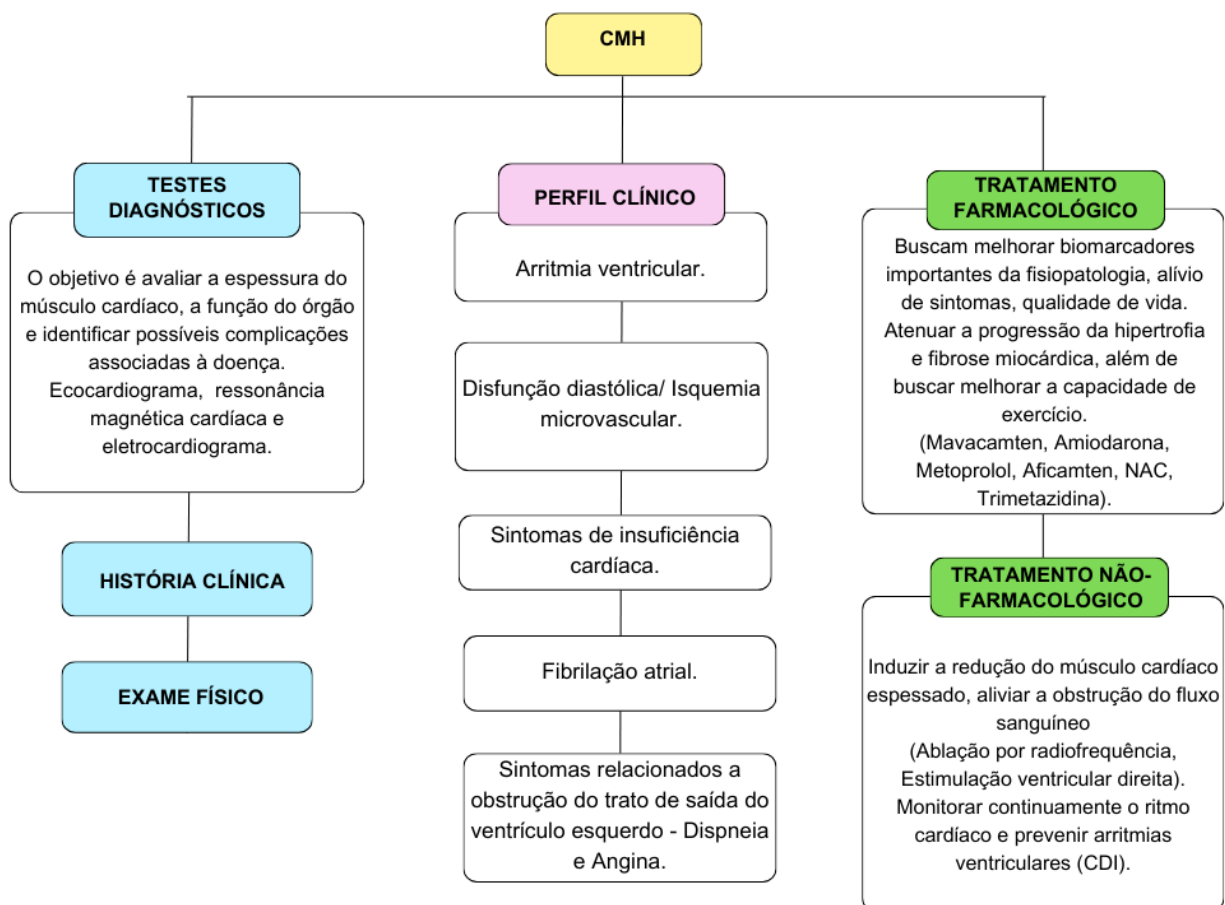
A Figura 1 apresenta um resumo sobre o perfil clínico do paciente acometido pela CMH, os principais meios para o diagnóstico e os tratamentos farmacológicos disponíveis no mercado.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura no PubMed, em maio de 2023 na busca de artigos completos de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos com a utilização dos descritores: "Cardiomyopathy AND Hypertrophic AND Cardiomyopathies". Além disso, artigos importantes que não estavam na plataforma foram adicionados pelos pesquisadores.

Foram encontrados, portanto, o total de 90 artigos, e após revisão do título e do resumo, 42 foram excluídos por tratarem de artigos de revisão, 32 foram excluídos por não versarem especificamente sobre o tema proposto, e 3 excluídos por serem repetidos. Deste modo, 13 manuscritos foram selecionados nesta revisão e agrupados em três diferentes temas: Medicamentos, Procedimentos e Dispositivos.

FIGURA 1. Abordagem terapêutica na cardiomiopatia hipertrófica



Fonte: Elaborado com base em Wigle et al.¹⁷ e Maron et al.¹⁸.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

No que diz respeito à tipologia de delineamento de pesquisa nos artigos analisados, observou-se na amostragem: 6 estudos controlados aleatórios, 5 ensaios clínicos, e 2 meta-análises. Nos Quadros 1, 2 e 3 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos e discutidos na presente revisão.

Em relação ao objetivo desta revisão, ou seja, avaliar as intervenções que surgiram nos últimos 5 anos para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica, observou-se nos artigos que compõem a amostra que, em relação aos novos medicamentos, estão relacionados a melhora de biomarcadores importantes da fisiopatologia, alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida, atenuação de progressão da hipertrofia e fibrose miocárdica, além de buscar melhorar a capacidade de exercício^{19,20}.

Os procedimentos para intervenção da CMH buscam induzir a redução do músculo cardíaco espessado, aliviar a obstrução do fluxo sanguíneo, e melhorar os sintomas²¹.

Já os dispositivos são projetados para monitorar continuamente o ritmo cardíaco do paciente. Quando detectado uma arritmia potencialmente perigosa, como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, o dispositivo pode realizar cardioversão, restaurando o ritmo cardíaco normal, ou desfibrilação, fornecendo uma descarga elétrica mais intensa, para reiniciar o coração em um ritmo normal²².

Novos estudos sobre medicamentos para CMH

No que se refere a pesquisas sobre medicamentos para CMH (Quadro 1), um estudo global randomizado investigou o efeito do inibidor oral da miosina Mavacamten em pacientes com gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo ≥ 50 mm Hg, atendendo aos critérios para terapia de redução septal (TRS). Os pacientes foram randomizados para receber Mavacamten ou placebo. Após 16 semanas, 76,8% dos pacientes do grupo placebo e 17,9% dos pacientes tratados com Mavacamten atenderam aos critérios ou passaram por TRS, uma diferença estatisticamente significativa de 58,9%. Além disso, o grupo Mavacamten apresentou melhorias em desfechos secundários, como redução no gradiente pós-exercício, melhora na classe funcional da NYHA, resultados relatados pelos pacientes e marcadores biomoleculares. O estudo sugere que o uso de Mavacamten resultou em redução significativa na necessidade de TRS em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, embora a avaliação a longo prazo seja necessária²³.

A fibrilação atrial (FA) é comum após cirurgia cardíaca, associada a piores resultados clínicos. Estudos anteriores mostraram eficácia da amiodarona na prevenção da FA, mas não foi estudada em pacientes submetidos a miectomia septal (MS) para CMH. Em um estudo global, pacientes que passaram por MS receberam amiodarona profilática. A

QUADRO 1. Novos estudos sobre medicamentos para CMH

| Título/Autoria/Ano | Métodos | Conclusão |
|--|--|--|
| Inibição de miosina em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva encaminhados para terapia de redução septal. Desai et al., 2022 | Pacientes com gradiente LVOT ≥ 50 mm Hg foram randomizados para mavacamten ou placebo, para avaliar a proporção de pacientes submetidos à TRS ou elegíveis após 16 semanas de tratamento com mavacamten (5-15 mg diários). | O mavacamten demonstrou redução significativa na proporção de pacientes com oHCM e sintomas intratáveis que atendiam aos critérios das diretrizes para TRS após 16 semanas. No entanto, a determinação da liberdade a longo prazo da TRS ainda precisa ser estabelecida. |
| Profilaxia com Amiodarona previne fibrilação atrial após miectomia septal para Cardiomiopatia Hipertrófica. Shalen et al., 2019 | Os pacientes sem uso prévio de medicamentos antiarrítmicos (exceto betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio) receberam amiodarona 200 mg duas vezes ao dia por sete dias antes da cirurgia e 30 dias após a operação. Comparou-se o tempo de internação e o tempo na UTI entre pacientes com e sem fibrilação atrial pós-operatória. | A administração profilática de amiodarona reduziu significativamente a incidência de FA pós-operatória em pacientes submetidos à MS para CMH. No entanto, essa redução não se refletiu em uma diminuição no tempo de internação. |

* continua.

* continuação.

| | | |
|--|--|--|
| <p>Avaliação do Mavacamten em Pacientes Sintomáticos com Cardiomiopatia Hipertrófica Não Obstrutiva. Ho et al., 2020</p> | <p>Os participantes, classificados como classe funcional II/III, receberam mavacamten em doses ajustadas pela farmacocinética (visando níveis plasmáticos de 200 ou 500 ng/ml) ou placebo por 16 semanas, seguidas por um período de washout de 8 semanas. A dose inicial foi 5 mg diários, com uma titulação de dose na semana 6.</p> | <p>O mavacamten foi bem tolerado na maioria dos pacientes com nCMH. O tratamento com mavacamten resultou em uma redução significativa nos níveis de NT-proBNP e cTnI, indicando uma possível melhoria no estresse da parede do miocárdio.</p> |
| <p>Efeito do Mavacamten nas Características Ecocardiográficas em Pacientes Sintomáticos com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Hedge et al., 2021</p> | <p>Foram analisados, os parâmetros ecocardiográficos essenciais a partir de ecocardiogramas sequenciais realizados ao longo de 30 semanas em 251 pacientes sintomáticos com oCMH, dos quais 123 receberam mavacamten e 128 receberam placebo.</p> | <p>Demonstrou melhorias significativas na função diastólica e no movimento sistólico anterior do ventrículo esquerdo. Houve redução da obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, do índice de volume atrial esquerdo e da relação E/e', correlacionando-se com uma diminuição nos biomarcadores de estresse na parede do miocárdio.</p> |
| <p>Ensaio Clínico Aleatório de Metoprolol em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Dybro et al., 2021</p> | <p>Os pacientes foram submetidos a duas fases de 2 semanas, recebendo metoprolol ou placebo em ordem aleatória. Os parâmetros avaliados incluíram gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo, classe funcional da NYHA, classe de angina da CCS, Pontuação Geral do KCCQ-OSS e testes de exercício cardiopulmonar.</p> | <p>Em comparação com o placebo, o metoprolol demonstrou eficácia na redução da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo tanto em repouso quanto durante o exercício, proporcionando alívio dos sintomas e uma melhoria na qualidade de vida para os pacientes com CMH obstrutiva. No entanto, a capacidade máxima de exercício não apresentou alterações significativas.</p> |
| <p>Efeitos do Metoprolol na Hemodinâmica do Exercício em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Dybro et al., 2022</p> | <p>28 pacientes com oCMH e classe funcional \geqII da New York Heart Association foram randomizados para metoprolol 150 mg ou placebo em dois períodos consecutivos de 2 semanas. Realizado cateterismo do lado direito do coração e ecocardiografia no repouso e no exercício ao final de cada tratamento.</p> | <p>O exercício provocou um aumento anormal na pressão capilar pulmonar, que não foi alterado pelo metoprolol. No entanto, o metoprolol causou um aumento no volume sistólico tanto em repouso quanto durante o pico do exercício, influenciado por mudanças no volume diastólico final, gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e grau de regurgitação mitral.</p> |
| <p>Estudo de Fase 2 de Aficamten em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Maron et al., 2023</p> | <p>Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo dois terços recebendo aficamten e um terço recebendo placebo. As doses de aficamten foram ajustadas com base nos gradientes e na FE. A pesquisa avaliou a segurança do medicamento e as mudanças nos gradientes, FE, classe funcional da NYHA, além de biomarcadores cardíacos ao longo de um período de tratamento de 10 semanas, seguido por uma fase de descontinuação de 2 semanas.</p> | <p>O aficamten provocou reduções significativas nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo, resultando na melhora dos biomarcadores e sintomas na maioria dos pacientes. Esses resultados indicam o potencial da terapia direcionada ao sarcomero no tratamento da oCMH.</p> |
| <p>Regressão da Hipertrofia com N-Acetilcisteína na Cardiomiopatia Hipertrófica (HALT-HCM): Um Estudo Piloto Randomizado, controlado por Placebo e Duplo-Cego. Marian et al., 2018</p> | <p>Foi conduzido em pacientes cuja espessura da parede do ventrículo esquerdo era igual ou superior a 15 mm. Esses pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo ou NAC numa proporção de 1:2, respectivamente. Avaliações clínicas, análises sanguíneas e testes de caminhada foram realizados trimestralmente. Além disso, foram realizados exames como eletrocardiografia, ecocardiografia e, sempre que possível, ressonância magnética cardíaca antes e após 12 meses de tratamento.</p> | <p>O tratamento com NAC por 12 meses teve efeitos modestos nos índices de hipertrofia ou fibrose cardíaca. Devido ao tamanho reduzido da amostra no estudo HALT-HCM, é difícil tirar conclusões definitivas sobre a eficácia da NAC na CMH.</p> |
| <p>Efeito da Terapia com Dicloridrato de Trimetazidina na Capacidade de Exercício em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Não Obstrutiva: Um Ensaio Clínico Randomizado. Coats et al., 2019</p> | <p>O estudo envolveu 51 pacientes com nCMH sintomática refratários a medicamentos, com idades entre 24 e 74, com um gradiente máximo da via de saída do ventrículo esquerdo de 50 mm Hg ou menos e consumo máximo de oxigênio durante o exercício de 80% ou menos do valor previsto para a idade e sexo.</p> | <p>A terapia com trimetazidina não resultou em melhora na capacidade de exercício em pacientes sintomáticos com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva.</p> |

Fonte: Elaborado pelos autores.

incidência de FA pós-operatória foi significativamente menor no grupo de profilaxia (12%) em comparação com o grupo sem profilaxia (38,9%). Não houve diferença significativa no tempo de internação. Conclui-se que a amiodarona profilática reduziu a incidência de FA, mas não afetou o tempo de internação. A taxa de FA em pacientes sem amiodarona foi semelhante às taxas em cirurgias cardíacas não relacionadas à CMH²⁴.

Especialistas conduziram uma análise abrangente do Mavacamten em adultos com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva sintomática (nCMH), avaliando eficácia e segurança deste inibidor reversível de miosina cardíaca. Participantes com nCMH foram randomizados para receber mavacamten em doses ajustadas ou placebo por 16 semanas, seguidas por 8 semanas. A incidência de eventos adversos graves foi menor no grupo mavacamten (10% vs. 21% placebo), e alguns participantes apresentaram redução reversível na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Mavacamten demonstrou redução significativa nos níveis de NT-proBNP e tropoina I cardíaca (cTnI), sugerindo melhora no estresse da parede do miocárdio. Os resultados apoiam estudos futuros do Mavacamten nesta população, considerando parâmetros clínicos para orientar a dosagem²⁵.

Em um estudo abrangente com 251 pacientes sintomáticos de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (oCMH), avaliou-se o impacto do Mavacamten na estrutura e função cardíaca, além de suas associações com outras medidas clínicas. Os pacientes foram divididos entre Mavacamten (n = 123) e placebo (n = 128). A resolução completa do movimento sistólico anterior da válvula mitral foi observada em uma parcela significativamente maior de pacientes tratados com Mavacamten (80,9%) em comparação com o grupo placebo (34,0%) após 30 semanas. Mavacamten também demonstrou melhorias na função diastólica, incluindo a redução do índice de volume atrial esquerdo (IVAE), correlacionando-se com melhorias nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo e consumo máximo de oxigênio durante o exercício. O estudo sugere melhorias substanciais nos marcadores fundamentais da CMH com o uso de Mavacamten²⁶.

Em um estudo abrangendo o período de maio de 2018 a setembro de 2020, 29 pacientes com oCMH foram submetidos a dois períodos consecutivos de tratamento, alternando entre metoprolol e placebo. Durante o tratamento com metoprolol, houve redução nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo em repouso, no pico do exercício e após o exercício, além de melhorias na classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS) em comparação com o placebo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas na capacidade de exercício medida pelo pico de consumo de oxigênio e nos níveis de peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal entre os grupos. O metoprolol proporcionou alívio de sintomas e melhoria na qualidade de vida, embora a capacidade máxima de exercício permanecesse inalterada²⁷.

Em uma recente análise da literatura científica, investigou-se o efeito do metoprolol nos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com oCMH durante repouso e exercício. O estudo incluiu 28 pacientes com oCMH, classificados como NYHA II ou superior, que foram randomizados para receber metoprolol (150 mg) ou placebo em dois períodos consecutivos de duas semanas cada. O desfecho principal foi a diferença na pressão capilar pulmonar entre o pico do exercício e o repouso. O metoprolol não teve efeito significativo na pressão capilar pulmonar, mas resultou em redução da frequência cardíaca, diminuição do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e aumento no volume diastólico final e sistólico em repouso. Durante o exercício, o metoprolol associou-se a uma frequência cardíaca menor, gradiente menor na via de saída do ventrículo esquerdo, redução na regurgitação mitral e aumento do volume sistólico. Conclui-se que o metoprolol não alterou a pressão capilar pulmonar, mas influenciou positivamente alguns parâmetros hemodinâmicos em repouso e durante o exercício²⁸.

Em uma pesquisa que avaliou a segurança e eficácia do Aficamten em pacientes com oCMH durante um período de 10 semanas, os resultados indicaram uma redução nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso e durante o teste de Valsalva. Houve também mo-

destas reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) e diminuição nos níveis do peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal. Não foram relatadas interrupções no tratamento, e a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Pacientes com oCMH e gradientes de VSVE iguais ou superiores a 30 mmHg em repouso ou 50 mmHg durante o teste de Valsalva foram randomizados em uma proporção de 2 para 1, com o grupo maior recebendo Aficamten (n = 28) e o grupo menor recebendo placebo (n = 13). A pesquisa indicou que o Aficamten reduziu substancialmente os gradientes da VSVE, melhorando sintomas e biomarcadores na maioria dos pacientes²⁹.

Em um estudo piloto randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, a eficácia do N-acetilcisteína (NAC) nos parâmetros de hipertrofia cardíaca e formação de tecido cicatricial em pacientes com CMH foi avaliada. Pacientes com CMH foram randomizados para receber placebo ou NAC em uma proporção de 1:2, respectivamente. Durante 12 meses, os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas, testes sanguíneos, eletrocardiogramas, ecocardiogramas e ressonância magnética cardíaca. A análise de sequenciamento do exoma identificou variantes patogênicas em genes associados à CMH. No final do estudo, o grupo NAC apresentou seis eventos adversos graves, não relacionados ao NAC. Os efeitos do NAC foram de

magnitude pequena nos parâmetros de hipertrofia cardíaca e formação de tecido cicatricial. O uso de NAC ao longo de 12 meses resultou em impactos modestos nessas medidas³⁰.

Em um ensaio clínico com 51 pacientes diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva sintomática (nCMH), a terapia oral com Trimetazidina, um inibidor direto da β -oxidação de ácidos graxos, foi avaliada. Os participantes, com sintomas persistentes e classificação ≥ 2 na New York Heart Association, receberam Trimetazidina (26 indivíduos) ou placebo (23 participantes) por 3 meses. A terapia, no entanto, não resultou em melhorias na capacidade de exercício, com o grupo Trimetazidina percorrendo, em média, 38,4 metros a menos do que o grupo placebo após ajustes. Além disso, houve uma diminuição no consumo máximo de oxigênio no grupo Trimetazidina em comparação com o placebo. Concluiu-se que o medicamento não melhorou a capacidade de exercício³¹.

Novos estudos sobre procedimentos para CMH

Dentre os novos estudos sobre procedimentos para CMH (Quadro 2), destaca-se um estudo aberto e de braço único sobre a ablação percutânea por radiofrequência septal intramiocárdica (PIMSRA) em pacientes com oCMH refratária a medicamentos,

QUADRO 2. Novos estudos sobre procedimentos para CMH

| Título/Autoria/Ano | Métodos | Conclusão |
|---|---|---|
| Ablação Percutânea Intramiocárdica Septal por Radiofrequência em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva Resistente a Medicamentos. Zhou et al., 2022 | Um total de 244 dos 1314 pacientes com oCMH atendiam aos critérios de inclusão, apresentando gradientes de saída elevados e sintomas persistentes apesar do uso máximo de medicamentos. Após avaliação da equipe cardíaca, 40 pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas ou terapia de redução septal com álcool, enquanto 4 necessitaram tratamento adicional para doença coronariana significativa. | Este estudo indica que a Ablação Intramiocárdica Septal por Radiofrequência Percutânea em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, resistente a medicamentos pode ser uma intervenção efetiva para aliviar a obstrução no trato de saída do ventrículo esquerdo e os sintomas, com taxas de complicações aceitáveis. |
| Resultados clínicos da ablação por cateter de radiofrequência da taquicardia ventricular em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Garg et al., 2023 | Realizou-se uma busca abrangente utilizando várias fontes, como PubMed, EMBASE, SCOPUS, Google Scholar e ClinicalTrials.gov. Para a análise, foi empregado um pacote estatístico no ambiente R (versão 4.0/RStudio versão 1.2), utilizando o método de duplo arco seno de Freeman Tukey para calcular a variância das proporções originais. | A ablação por cateter para taquicardia ventricular em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica alcançou um sucesso agudo do procedimento significativo e uma redução na recorrência da taquicardia ventricular. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

foram analisados 244 pacientes com gradientes severos de fluxo de saída do ventrículo esquerdo. Os resultados mostraram uma taxa de eventos adversos de 10,5% nos primeiros trinta dias, com duas mortes hospitalares e complicações como derrame pericárdico e bloqueio do ramo direito. No acompanhamento, houve redução significativa na espessura do septo e no gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo, sugerindo eficácia na melhoria dos sintomas e obstrução. A maioria dos pacientes manteve-se em classes funcionais I ou II da NYHA. O estudo conclui que o PIMSRA pode ser eficaz para aliviar a obstrução e melhorar os sintomas em pacientes com oCMH refratária a medicamentos.²¹

Em uma pesquisa foi investigado os resultados clínicos da ablação por cateter de radiofrequência para taquicardia ventricular monomórfica (TV) em pacientes com CMH. Realizando uma meta-análise de diversas fontes, como PubMed e ClinicalTrials.gov, o estudo encontrou uma taxa de sucesso imediato do procedimento de 84,5%, com 27,9% dos pacientes experimentando episódios recorrentes que levaram a múltiplas ablações. Durante o acompanhamento, a taxa combinada de pacientes sem recorrência após a última ablação foi de 82,8%, com uma taxa de mortalidade de 0,8%. Concluiu-se que a ablação por cateter foi eficaz na redução da taquicardia ventricular recorrente em pacientes com CMH³.

Novos estudos sobre dispositivos para CMH

Por último, no que se refere aos novos estudos sobre dispositivos para CMH, têm-se uma meta-análise examinou a estimulação ventricular direita em pacientes com CMH, abrangendo 34 estudos e 1.135 pacientes. Nos ensaios clínicos randomizados cegos, houve uma redução de 35% no gradiente, com uma tendência não significativa para a melhoria da classe funcional da NYHA. Em estudos observacionais não cegos, a redução no gradiente foi mais expressiva (54,3%), associada a uma melhoria significativa na classe funcional da NYHA. A análise destacou uma redução progressiva do gradiente ao longo do tempo, mas ressaltou a possibilidade de viés na avaliação da classe NYHA em estudos observacionais³².

Um estudo controlado aleatório sobre cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) na CMH, avaliou o valor do teste de desfibrilação. Comparando pacientes com CMH a pacientes com cardiomiopatia isquêmica (CMI) ou dilatada (CMD), a margem de segurança para desfibrilação foi semelhante. Em pacientes com CMH, não houve diferenças significativas nos desfechos perioperatórios ou a longo prazo entre aqueles que receberam terapia de desfibrilação (DT) e os que não receberam. A DT não melhorou a eficácia dos choques durante a cirurgia ou em situações clínicas na CMH³⁴.

QUADRO 3. Novos estudos sobre dispositivos para CMH

| Título/Autoria/Ano | Métodos | Conclusão |
|---|--|---|
| Terapia com cardioversor-desfibrilador implantável na cardiomiopatia hipertrófica: um subestudo SIMPLE. Vamos et al., 2018 | Foram comparados os limiares de desfibrilação, complicações no perioperatório e resultados a longo prazo entre pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e aqueles com cardiomiopatia isquêmica ou dilatada, participantes do estudo SIMPLE. | Não foi observado diferenças na eficácia da desfibrilação durante a cirurgia, nas complicações perioperatórias e nos resultados a longo prazo entre pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e aqueles com cardiomiopatia isquêmica/dilatada. Além disso, o teste de desfibrilação não mostrou benefícios na eficácia da desfibrilação durante a cirurgia ou em situações clínicas em pacientes com CMH. |
| Estimulação ventricular direita para cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: meta-análise e meta-regressão de ensaios clínicos. Arnold et al., 2019 | Trinta e quatro estudos, envolvendo 1135 pacientes, preencheram os critérios de elegibilidade e foram analisados para avaliar os efeitos da estimulação ventricular direita na redução do gradiente em pacientes com CMH obstrutiva. | A estimulação do ventrículo direito demonstrou reduzir o gradiente em ensaios clínicos randomizados cegos. Embora haja uma tendência não significativa para a redução na classe funcional da New York Heart Association, a avaliação dessa classe em estudos observacionais parece apresentar um viés mais de duas vezes maior do que qualquer efeito real de tratamento. |

Fonte: Elaboração própria.

CONCLUSÃO

Ao examinar diversos estudos recentes sobre tratamentos inovadores para a CMH nos últimos cinco anos, observamos uma variedade de abordagens promissoras. Dentre essas intervenções, destacam-se fármacos que demonstraram impactos positivos em parâmetros hemodinâmicos, redução de gradientes, e modulação de biomarcadores. Além de melhorar a capacidade de exercício, e até mesmo na modificação da progressão da hipertrofia cardíaca. Procedimentos inovadores, apresentaram resultados animadores na redução de gradientes e alívio de sintomas em pacientes com CMH obstrutiva. Globalmente, essas investigações recentes refletem avanços substanciais na compreensão e no tratamento da CMH, oferecendo perspectivas promissoras para otimizar o manejo dessa condição complexa. No entanto, ressalvas são necessárias, uma vez que mais estudos clínicos e pesquisas são indispensáveis para validar e consolidar essas descobertas, bem como para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo dessas intervenções. O campo da cardiomiopatia hipertrófica está em constante evolução, e essas investigações recentes representam um passo significativo na busca por terapias mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
3. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Circulation*. 2020;142:e533-57.
4. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Diagnóstico e manejo da cardiomiopatia hipertrófica: uma revisão. *JAMA*. 2014;311(17):175-84.
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831.
6. American Heart Association. Hypertrophic Cardiomyopathy. 2021.
7. Pruthi S. Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs). *Mayo Clinic*. 2023.
8. Maron MS, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
9. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genética da cardiomiopatia hipertrófica: uma, duas ou mais doenças? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(3):197-203.
10. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetic triggers of hypertrophic cardiomyopathy beyond 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt A):2984-5.
11. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-74.
12. Bazan GZB, Hasslocher-Moreno AM, Dohmann HF, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy – Review. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):927-35.
13. Ingles J, Semsarian C. The value of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *Med J Aust*. 2014;201(11):640-2.
14. McNamara JW, Damp JB. Dilated cardiomyopathy: treatment and prognosis. *Am Fam Physician*. 2019;99(10):625-30.
15. Patel H, Shah AJ, Gupta D. Clinical treatment of dilated cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):62-8.
16. Hughes SE, McKenna WJ. Improved Diagnostic Criteria for Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;29:1936-78.
17. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1680-92.
18. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 3;81(1):34-45.
19. Hedge S, Gehrig T, Schmitt C. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2518-32.
20. Dybro A, Ho CY, Greenberg B, et al. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2505-17.
21. Zhou M, He S, Li Z, Zhang D. Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation in Patients with Drug-Refractory Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2022 May 1;7(5):529-38.
22. Carneiro JAC, Mota MA, Reis A. Therapeutic approach to hypertrophic cardiomyopathy: a literature review. *Perquirere*. 2022;19(1):98-110.
23. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG. Myosin Inhibition in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul;80(2):95-108.

24. Shalen T, Patel P, Cummins T. Amiodarone prophylaxis prevents atrial fibrillation after septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9):868.
25. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2649-60.
26. Hegde S, Shetty R, Kowey P. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2518-32.
27. Dybro AM, Jensen MK, Hansen PR. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2505-17.
28. Dybro AM, Hansen PR, Galatius S, et al. Effects of Metoprolol on Exercise Hemodynamics in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1565-75.
29. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 3;81(1):34-45.
30. Marian AJ, Senthil V, Chen SN, et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Circ Res.* 2018 Apr 13;122(8):1109-18.
31. Coats AJ, Anker SD, Cicoira M, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019 Mar 1;4(3):230-35.
32. Garg J, Tan NY, Cecconi A, et al. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023 Jan;34(1):219-24.
33. Arnold AD, Howard JP, Gatzoulis MA, et al. Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Oct 1;5(4):321-33.
34. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: A SIMPLE substudy. *Heart Rhythm.* 2018 Mar;15(3):386-92.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Rosa, 45, Jardim Colorado, Vila Velha/ES, Brasil. CEP: 29104-610.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.



Tratamento da trombocitopenia imune primária em adultos: uma revisão de literatura

Treatment of primary immune thrombocytopenia in adults: a literature review

Vinicius Brandão de Souza^{1,2}, Diego Rainer Caribe de Freitas da Silva^{1,2}, Marcos Daniel de Deus Santos^{1,2}

RESUMO

Introdução: A trombocitopenia imune primária é um distúrbio autoimune caracterizado por plaquetopenia isolada e consequentes fenômenos hemorrágicos, cujo mecanismo está relacionado a destruição plaquetária por autoanticorpos, assim como desregulação da megacariopoiese. A apresentação clínica é caracterizada por plaquetopenia $<100.000/\text{mm}^3$ e presença de sangramentos mucocotâneos variados, sendo necessária a exclusão de outras causas de plaquetopenia para diagnóstico. O tratamento tem o objetivo de reduzir o risco hemorrágico aumentando o nível plaquetário, através de terapias que envolvem: corticoide, imunossuppressores, agonista do receptor de trombopoetina (ARTPO) e esplenectomia. **Objetivos:** Revisar e descrever o tratamento em cenário tanto de doença recém diagnosticada quanto em doença persistente/crônica. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos usando o termo de pesquisa "Immune Thrombocytopenia treatment in adults". **Conclusão:** O manejo da trombocitopenia imune primária em adultos pode ser desafiador, visto a alta taxa de evolução para a forma crônica, necessitando de tratamentos recorrentes em cenários de recaída e terapias com algum grau de imunossupressão, impactando a morbidade e qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Trombocitopenia imune; Corticoide; Esplenectomia; Rituximabe.

ABSTRACT

Introduction: Primary Immune Thrombocytopenia is an autoimmune disorder characterized by isolated thrombocytopenia and consequent hemorrhagic phenomenon, which mechanism is related to platelet destruction by autoantibodies, as well as dysregulation of megakariopoiesis. The clinical presentation is characterized by thrombocytopenia $<100,000/\text{mm}^3$ and the presence of varied mucocutaneous bleeding, requiring the exclusion of other causes of thrombocytopenia for diagnosis. Treatment aims to reduce bleeding risk by increasing platelet levels, through therapies that involve corticosteroids, immunosuppressants, thrombopoietin receptor agonist (ARTPO) and splenectomy. **Objectives:** Review and describe treatment in the setting of both newly diagnosed disease and persistent/chronic disease, bringing together international protocols and those published by the Brazilian Ministry of Health. **Methods:** Bibliographic review carried out in the *Pubmed* database, considering articles with the keyword "Immune Thrombocytopenia treatment in adults". **Conclusion:** The management of primary immune thrombocytopenia in adults can be challenging, given the high rate of progression to the chronic form, requiring recurrent treatments in relapse scenarios and therapies with some degree of immunosuppression, impacting the patient's morbidity and quality of life.

Keywords: Immune thrombocytopenia; Corticosteroids; Splenectomy; Rituximab.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

felipeheimbeck@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Vinicius Brandão de Souza, Diego Rainer Caribe de Freitas da Silva, Marcos Daniel de Deus Santos.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

15/2/2024

Aprovado:

7/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) ou Trombocitopenia imune é um distúrbio hemorrágico adquirido, caracterizado por plaquetopenia em graus variados e tendência hemorrágica. Este fenômeno ocorre como consequência de uma complexa desregulação imunológica ainda parcialmente compreendida¹ envolvendo mecanismos de destruição plaquetária induzida por autoanticorpo, desregulação da megacariopoiese² e desbalanceamento de linfócitos T helper (TH1/Th2), com destruição plaquetária por linfócitos T citotóxicos³. Além disso, há evidências de que a perpetuação, predisposição e características clínicas do fenômeno imune tem associação com fatores genéticos, incluindo polimorfismo em genes que participam da transcrição de citocinas e seus receptores e polimorfismos em genes que regulam a atividade celular de linfócitos T⁴. Publicação recente, demonstrou um aumento da prevalência de HLA-DRw2 e alelos DRB1*O410 em algumas etnias¹, associados a diferentes respostas terapêuticas ao corticoide.

A PTI é um distúrbio com incidência anual em cerca de 1-6 casos por 100.000 adultos⁵ e passou por várias definições, sendo o último consenso pelo *International Working Group* (IWG) em 2007, definindo-a como primária ou secundária e em diferentes fases clínicas, conforme exposto no Quadro

1. Por definição, a PTI Primária é um distúrbio autoimune caracterizado por trombocitopenia isolada (contagem plaquetária inferior a 100.000/mm³), na ausência de outras condições que podem estar associadas a trombocitopenia (PTI Secundária), sendo um diagnóstico de exclusão⁶.

Por ser condição com tendência hemorrágica, esta é sua principal apresentação clínica. O sangramento devido a plaquetopenia pode ocorrer em cerca de 2/3 terços dos pacientes, sendo aqueles mucocutâneos os mais prevalentes. Dentre as taxas de sangramento grave há uma estimativa de 10%, com sangramento intracerebral em cerca de 1.4% destes⁷. Devido a sua alta prevalência e maior tendência de evolução para fase crônica em adultos, torna-se necessária a discussão quanto ao manejo farmacológico para redução de risco hemorrágico. Esta publicação tem o objetivo de revisar e descrever o tratamento em cenário tanto de doença recém diagnosticada quanto em doença persistente/crônica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura em relação ao tratamento da PTI em adultos em sua forma primária. A pesquisa bibliográfica inclui artigos publicados na base de dados *Pubmed* até dezembro de 2023, considerando artigos usando o termo de

QUADRO 1. Termos e definições em Púrpura Trombocitopênica Imune

| Variável | Duração / Contagem |
|--------------------------|--|
| PTI recém diagnosticada: | < 3 meses. |
| PTI persistente: | Entre 3 e 12 meses. |
| PTI crônica | > que 12 meses. |
| Remissão | > 100.000/mm ³ aos 12 meses. |
| Dependente de corticoide | Necessidade de prednisona contínua > 5 mg/d (ou equivalente de corticoide) ou ciclos frequentes de corticoide para manter uma contagem de plaquetas ≥ 30.000/mm ³ e/ou para evitar sangramento. |
| Resposta Inicial | ≥ 30.000/mm ³ e pelo menos duplicando o valor basal em 1 mês . |
| Resposta duradoura | ≥ 30.000/mm ³ e pelo menos duplicação da contagem basal aos 06 meses. |
| Resposta precoce | ≥ 30.000/mm ³ e pelo menos duplicando o valor basal em 01 semana. |

Fonte: Adaptador de Neunert et al.¹⁰.

pesquisa “*Immune Thrombocytopenia treatment in adults*”, e filtro de busca para revisões sistemáticas e estudos randomizados, além de documentos do Ministério da Saúde, como o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de PTI, de março 2019 (CONITEC) e a diretriz da *American Society of Hematology 2019: Guideline for Immune Thrombocytopenia*. Nossa busca identificou 1333 referências. Após triagem de título e resumo, selecionamos 36 referências, as mais relevantes.

DISCUSSÃO

O objetivo no tratamento da PTI em adultos é reduzir o risco de sangramento, independentemente da normalização da contagem plaquetária. Portanto, apenas um subgrupo com maior risco terá indicação de tratar. O risco geral de sangramento grave é baixo¹, porém o risco é maior nos indivíduos com sangramento prévio; contagem plaquetária < 10.000/mm³ e/ou maiores de 60 anos⁸.

Portanto, a atual indicação de tratamento em pacientes recém diagnosticados são aqueles com plaqueta inferior a <30.000/mm³ assintomáticos ou com sangramento mucocutâneo menor, ponderando outros fatores adicionais de risco de sangramento, como uso de anticoagulantes/antiagregantes

plaquetários, idade, comorbidades e necessidade de procedimentos futuros⁸. Além destas recomendações, a CONITEC preconiza um ponto de corte inferior a 20.000/mm³ em pacientes assintomáticos, como necessidade de início de tratamento⁹.

Tratamento de primeira linha em pacientes recém diagnosticados

Não há grandes estudos clínicos comparando a melhor estratégia inicial de tratamento em adultos, e as diretrizes demonstram que as opções iniciais de tratamento são: corticoide e Imunoglobulina Intravenosa Humana (IVIg). A imunoglobulina anti-D, apesar de ser usada em alguns países em pacientes Rh positivos, a saber, portadores do antígeno D em suas hemácias, não tem seu uso liberado para esta indicação no Brasil^{10,11}. O manejo intra-hospitalar é preferível em pacientes com sangramentos mucocutâneos e plaquetas <10.000/mm³, e aqueles com sangramentos graves¹². A escolha da terapia vai depender da gravidade de apresentação do sangramento e da necessidade de incremento plaquetário. A gravidade dos sangramentos é definida no Quadro 02.

Sangramento severo/crítico

Apesar da baixa frequência, este subtipo de sangramento apresenta o cenário mais desafiador no

QUADRO 2. Definição da gravidade de sangramento da Organização Mundial da Saúde

| Grau | Sintomas |
|--------|--|
| Grau 1 | 1: Petéquias / Púrpuras localizadas em até 2 localizações, ou esparsas / não confluentes; 2: Sangramento orofaríngeo, epistaxe com duração. |
| Grau 2 | 1: Melena, hematêmese, hemoptise, presença de sangue vivo nas fezes, sangramento musculoesquelético ou tecidos moles sem necessidade de transfusão de CH nas últimas 24 horas e sem instabilidade hemodinâmica; 2: Epistaxe volumosa ou sangramento orofaríngeo com duração > 30 minutos; 3: Sangramento oral que cause um grande desconforto; 4: Petéquias/Púrpuras difusas; 5: Hematomas múltiplos com >2 cm cada ou único com >10cm; 6: Hematúria visível. |
| Grau 3 | 1: Sangramento com necessidade de transfusão de CH nas últimas 24 horas e sem instabilidade hemodinâmica; 2: Sangramento importante em fluidos de cavidades; 3: Sangramento cerebral visível em tomografia sem sinais e sintomas neurológicos. |
| Grau 4 | 1: Sangramento debilitante incluindo sangramento de retina com déficit visual; 2: Sangramento cerebral não fatal com sinais e sintomas neurológicos; 3: Sangramento associado com instabilidade hemodinâmica (hipotensão, queda > 30mmHg na pressão sistólica ou diastólica); 4: Sangramento fatal de qualquer origem. |

Fonte: Adaptado do *Manual de Transfusão* publicado pela Fundação Pró-Sangue, 2018³⁷.

manejo dos pacientes com PTI, exigindo rápido aumento plaquetário.

A droga de escolha para manejo de sangramentos graus 3 (severo) e 4 (crítico) é a IVIg associada ou não a corticoide¹³. A imunoglobulina interfere na captação de plaquetas ligadas a autoanticorpos pelo sistema reticuloendotelial. A IVIg é realizada na dose de 0,8-1g/kg/dia em dose única^{11,12}, podendo ser repetida em 24h (caso plaqueta <50.000/mm³), e é a abordagem preferencial devido a velocidade de incremento plaquetário⁹. O racional da combinação IVIg + corticoide vem de um ensaio clínico duplo cego que comparou imunoglobulina com ou sem alta dose de metilprednisona em crianças com PTI e sangramento grave. A taxa de reposta em 24h, definida como plaquetas >50.000/mm³, foi significativamente maior em terapia combinada (77% x 50%)¹⁴. Entretanto, a taxa de reposta após 03 semanas é semelhante entre ambas as estratégias de tratamento¹⁵.

A imunoglobulina anti-D na dose de 75µg/kg está associada a reações hemolíticas severas, não sendo recomendada pela CONITEC e sendo uma possível estratégia em caso de ausência de IVIg¹².

A transfusão de plaquetas na PTI permanece controversa. Não há evidência de aumento de risco de trombose; contudo, também não há evidência de melhores desfechos clínicos¹⁶. Em uma análise retrospectiva conduzida por Ruchica *et al.*¹², as transfusões estiveram associadas a maior tempo de permanência hospitalar (2,2 dias; IC >95% = {1,96-2,41}) e custos, porém não tiveram associação com mortalidade (OR 1,02; IC 95% = {0,73-1,45}). Sendo assim, o melhor cenário de possível benefício em relação a transfusão de plaquetas seria em sangramentos críticos (principalmente aqueles em Sistema Nervoso Central) e como estratégia ponte até terapias com melhor eficácia, visto sua baixa durabilidade funcional (cerca de 01 hora).

Sangramento menor

A droga de escolha para o tratamento é o corticoide^{9,10,12}, com taxa de resposta ocorrendo entre 50% e 90%, mas apenas de 10% a 30% dos respondedores alcançam remissão duradoura¹⁷, não sendo recomendado exposições prolongadas devido aos efei-

tos adversos relacionados ao corticoide. O *guideline* da ASH 2019 recomenda o uso de prednisona/prednisolona ou dexametasona. A dexametasona tem menor efeito mineralocorticoide, tendo menos efeito *cushingoid* (0% x 13,4%) e ganho de peso (0% x 10,3%), quando comparado a prednisona¹⁸. Além disso, a dexametasona está associada a uma maior taxa de incremento plaquetário e redução de risco de sangramento^{11,18}. Um benefício da prednisona é a possibilidade de titulação da dose conforme efeito adverso, como desenvolvimento de hiperglicemia secundária e sintomas dispépticos. Entretanto, não há consenso em preferência de utilização de corticoide, sendo ambos similares.

A dose de dexametasona é de 40 mg/dia por 04 dias, podendo ser feito até 03 ciclos no intervalo de 14 dias, em caso de reposta não atingida^{9,10}.

A dose de prednisona/prednisolona recomendada é de 0,5 a 2mg/kg/dia por 2-3 semanas, com o objetivo de desmame preferencialmente em até 06 semanas^{9,10,11}. Em caso de não reposta em 2-3 semanas, o corticoide deve ser descontinuado em 01 semana, tendo como possibilidade de resgate o uso da imunoglobulina para incremento plaquetário conforme risco de sangramento¹¹. Caso o uso de corticoide ocorra por mais de 08 semanas em doses superiores a 5mg/dia, deve ser realizado suplementação de cálcio e vitamina D, para redução do risco de osteoporose, além de monitorização de densidade mineral óssea¹².

A metilprednisolona, em dose de 1 g EV/dia por 03 dias, pode ser usada como opção de corticoide em pacientes que falham a primeira linha, com 80% de taxa de reposta. Entretanto, estes pacientes necessitarão de corticoide oral de manutenção devido a ação curta de seu efeito^{9,19}.

Tratamento da PTI persistente e crônica

Pacientes que não respondem às estratégias de 1ª linha, ou necessitam de novo tratamento por recaída, iniciarão uma segunda linha, e devem ter seu diagnóstico reavaliados, levando em consideração diagnósticos diferenciais como: trombocitopenia induzida por drogas, síndrome mielodisplásica e trombocitopenias hereditárias²⁰. As opções para tratamento de segunda linha incluem os agonistas

do receptor de trombopoetina (AR-TPO), rituximabe e esplenectomia.

A escolha entre estas terapias deve se basear em características individuais de cada paciente e a intensão para uma maior imunossupressão ou não, sendo que não há ensaios clínicos comparando estas três estratégias²¹. Entretanto, o *guideline* da ASH de 2019, faz uma recomendação considerada de fraca força de evidência da escolha preferencial de AR-TPO sobre rituximabe, e rituximabe em relação a esplenectomia¹⁰.

Agonistas do receptor de trombopoetina

Os AR-TPO atuam estimulando a produção dos megacariócitos, ativando receptores da trombopoetina²⁰. As opções de tratamento incluem: eltrombopag, romiplostim e avatrombopag, sendo este último ainda não disponibilizado no Brasil. As taxas de resposta aos AR-TPO são superiores a 80%^{22,23}, sendo a escolha baseada na disponibilidade, custo e preferência de via de administração.

O Eltrombopag é usado na dose de 50-75mg diariamente, por via oral, com o inconveniente de exigir jejum prévio e posterior, por interferência em sua absorção na presença de alguns alimentos, principalmente aqueles com cátions²⁰. No estudo RAISE, que designou de forma aleatória 197 adultos com PTI crônica para receberem placebo x Eltrombopag, foi demonstrado uma redução de sangramento clinicamente significativos (33% x 55%), além uma taxa de resposta duradoura de 51% nos pacientes que já tinham sido submetidos a esplenectomia²⁴. Além disso, a possibilidade de remissão livre de tratamento vem sendo investigada, ainda sem recomendação formal para aplicabilidade prática. No estudo GIMEMA, pacientes que receberam Eltrombopag por 24 semanas, seguido de descontinuação lenta, obtiveram taxa de resposta livre de tratamento de 25%²⁵.

O romiplostim é administrado 01 vez por semana, por injeção subcutânea. É uma proteína recombinante que contém um peptídeo com quatro locais de ligação para o receptor TPO, ligado a um componente denominado "pepticorpo"²⁶. A dose utilizada é de 2-3 µg/kg semanalmente, com aumento nas contagens de plaquetas em torno de 80%^{27,28} e

redução de sangramento com melhora em qualidade de vida²⁹.

O Avatrombopag é usado na dose inicial de 20 mg/dia, podendo ser ingerido com alimentos e apresenta em comparação com Eltrombopag menor risco de hepatotoxicidade²⁰.

Em relação aos eventos adversos, todos os AR-TPO foram associados a um pequeno aumento de risco de trombose, mas ainda não há dados para determinação de risco real²⁰. Além disso outra alteração frequente da classe é a hepatotoxicidade, sendo necessária a monitorização durante o tratamento³⁰.

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo anti CD20, e a evidência para a sua utilização são taxas de resposta completa (plaquetas >150.000/mm³) em torno de 43%³¹, e taxas de respostas em longo prazo de 20%-40%^{11,32}. A taxa de remissão em longo prazo é maior em mulheres (61% x 17%) e em pacientes com diagnóstico de PTI inferior a 02 anos (59% x 19%)^{11,33}.

A dose de rituximabe para PTI é de 375mg/m² intravenosa, uma vez por semana, durante 04 semanas consecutivas, embora menores doses possam ser usadas, especialmente em associação com dexametasona, ainda com menor grau de evidencia²⁰.

Em relação aos efeitos adversos, eles incluem reações infusionais e imunossupressão prolongada²⁰, incluindo reativação de infecção pelo vírus da Hepatite B, além da possibilidade de leucoencefalopatia focal progressiva, embora seja um evento raro²⁰. Apesar dos robustos dados da literatura, é necessário salientar que o uso de rituximabe neste contexto segue como *off-label* em nosso meio.

Esplenectomia

O efeito da realização da esplenectomia está na remoção do maior sítio de fagocitose de plaquetas ligadas a autoanticorpos²⁰. Ela é preferível em pacientes com PTI crônica, visto a possibilidade de remissão completa, e em pacientes que desejam uma única terapia cirúrgica, com potencial de induzir remissão^{11,20}. A taxa de resposta completa (plaqueta > 100.000/mm³) ocorre em cerca de 77% dos pacientes, e 59% mantêm remissão ao longo de 10 anos³⁴.

Dentre os determinantes clínicos de resposta está a idade, devido a maior probabilidade de remissão em indivíduos <65 anos³⁵. Entretanto, a taxa de complicações a longo prazo é o principal fator para balancear a indicação da terapia, com as infecções por germes encapsulados sendo a complicação mais frequente (31%), seguidas de hemorragia (25%) e trombose (8%), incluindo 2% de fatalidade por infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral³⁴.

Na otimização perioperatoria da esplenectomia é recomendado imunizações contra germes encapsulados, nível plaquetário acima de 50.000/mm³, o que pode requerer resgate com corticoide e/ou IVgH ou mesmo agentes AR-TPO.

Outras terapias de linhas subsequentes

Em pacientes que não respondam ou tolerem as terapias descritas acima, existem algumas terapias possíveis, mas que demandam maior complexidade de manejo e potencialmente uma menor efetividade.

O fostamatinibe é uma dessas opções. Ele é um inibidor de tirosina quinase do baço (SYK) que reduz a taxa de fagocitose²⁰. A evidência para sua utilização vem de estudos clínicos Fase 3 (FIT1 e FIT2) que demonstraram em PTI crônica uma taxa de resposta de 54% (plaquetas >50.000/mm³), tendo uma média de manutenção de resposta de 28 meses³⁶.

Além disso, o uso de drogas imunossupressoras, como azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina e suas combinações com as terapias acima descritas, são opções possíveis no cenário de paciente refratário (sem resposta a 2 a 3 linhas de tratamento prévias). A CONITEC recomenda que a PTI refratária seja tratada preferencialmente com azatioprina ou ciclofosfamida, devido a maior experiência em seu uso⁹. Contudo, essa prática não encontra respaldo em estudos clínicos randomizados e duplo-cegos.

CONCLUSÃO

A PTI é uma doença adquirida, e cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas que demandam tratamento de primeira linha, com taxas de respostas

seguras para aquelas medicações iniciais. Contudo, o manejo de pacientes com PTI pode ser desafiador, principalmente no cenário de doença refratária ou persistente/crônica, no qual para minimizar risco hemorrágico haverá a necessidade de ponderar grau de imunossupressão e individualidades do paciente para escolha do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945–55.
2. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887–95.
3. Liu X, Hou Y, Peng J. Advances in immunopathogenesis of adult immune thrombocytopenia. *Front Med.* 2013;7(4):418–24.
4. McCrae K. Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med.* 2011;78(6):358–73.
5. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol.* 2013;163(1):10–23.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386.
7. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015;13:457.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77:31.
9. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3829.
11. Bussel JB, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Blood.* 2020;135(9):605–17.
12. Arnold DM, Cuker A. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. *UpToDate.* 2022.
13. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1783.
14. Carcao M, Silva M, David M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of IVIG vs. IVIG with high dose methylprednisolone in rapidly augmenting platelet counts in childhood ITP. *Blood.* 2016;128(22).

15. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23–9.
16. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125:1470.
17. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005;106(7):2244–51.
18. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127(3):296–302.
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86.
20. Arnold DM, Cuker A. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults. *UpToDate*. 2023.
21. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94:118.
22. George JN, Terrell DR. New thrombopoietic agents: a new era in the management of patients with thrombocytopenia. *Hematologica*. 2008;93:1445.
23. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008235.
24. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for treatment of immune thrombocytopenia (RAISE): a phase 3, randomized, 6-month study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402.
25. Tremblay G, Dolph M, Roy AN, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia in the United States. *Clin Ther*. 2020;42(5):860–72.e8.
26. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161:411.
27. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355:1672.
28. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011;94:71.
29. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for patients treated with romiplostim with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144:409.
30. Kuter DJ, Allen LF. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results from two Phase 1, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled studies. *Br J Haematol*. 2018;183:466.
31. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25–33.
32. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989–95.
33. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adults with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol*. 2008;81(3):165–69.
34. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98(6):875–80.
35. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91:236.
36. Bussel J, Arnold DM, Duliege AM, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019;94(5):546–53.
37. Fundação Pró-Sangue. Manual de transfusão. São Paulo: Fundação Pró-Sangue; 2018.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: VBS, DRCFS, MDDS. Investigação: VBS, DRCFS, MDDS. Metodologia: VBS, DRCFS, MDDS. Coleta de dados: VBS, DRCFS, MOOS. Tratamento e análise de dados: VBS, DRCFS, MDDS. Redação: VBS, DRCFS, MOOS. Revisão: VBS, DRCFS, MDDS. Aprovação da versão final: VBS, DRCFS, MDDS. Supervisão: VBS, DRCFS, MDDS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Major Clarindo fundão, 110, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29055-655.