

V. 26 SUPL. 3

2024

RBPS

REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE



ISSN: 2175-3946

V 26 SUPL 3
2024

RBPS

REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE

ISSN: 2175-3946

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

ARTIGOS ORIGINAIS | *Original articles*

- 9** **Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes idosos com HIV atendidos em um centro de atendimento especializado de Vitória, ES na era pós-HAART**
Clinical-epidemiological profile of elderly HIV patients treated at a specialized care center in Vitória, ES, Brazil, in the post-HAART era
Bianca Sarria, Tanla Queiroz Reuter, Giovanna Barille, Gustavo Marelli Costa, Leonardo Fávoro Pereira
- 17** **Concordância interobservador do escore visual de atrofia do córtex entorrinal (ERICA)**
Interobserver agreement of the visual entorhinal cortex atrophy (ERICA) score
Isabela Melo Dutra, Marcos Rosa Júnior
- 23** **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes portadoras de endometriose de um serviço ginecológico do Espírito Santo: um estudo preliminar**
Clinical and epidemiological profile of patients with endometriosis in a gynecological service in Espírito Santo: a preliminary study
Neide Aparecida Tosato Boldrini, Mara Rejane Barroso Barcelos, Carlos Alberto Faria Leite
- 29** **Registro de câncer colorretal no Sistema Público de Saúde do Brasil, de 2015 a 2023**
Colorectal cancer registry in the Brazilian Public Health System, from 2015 to 2023
Mateus de Barros Carneiro Silva, Maria da Penha Zago-Gomes
- 38** **Epidemiologia em um ano de internações em enfermaria de gastroenterologia em hospital de referência**
Epidemiology in one year of hospitalizations in a gastroenterology ward at a referral hospital
Sthefany Maria Viana Ferreira, Izabelle Venturini Signorelli, Luciana Lofêgo Gonçalves, João Vitor Leitão Antonucci, Maria da Penha Zago-Gomes

RELATOS DE CASO | *Case reports*

- 48** **Aneurisma aórtico diagnosticado na gestação: relato de caso**
Aortic aneurysm diagnosed during pregnancy: a case report
Alice Fernandes de Carvalho, Vinicius Garcia Marçal, Tatiana Có Gomes de Biase, Priscyla Ferreira Pequeno Leite, Rodrigo de Paula França, Carolina Loyola Prest Ferrugini
- 55** **Agenesia de cólon: visão radiológica de um caso raro**
Colon agenesis: radiological view of a rare case
Anna Júlia Del Piero Marques Gomes, Ronaldo Rogerio de Souza, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Bernardo Oliveira Pacheco

- 61** **Artrite Fúngica por Exophiala em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso**
Exophiala fungal arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus: case report
Claudia Correa Ribeiro, Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Luciana Batista da Silva, Isac Ribeiro Moulaz, Mariana de Oliveira Macabú, Pietra Zava Lorencini, Érica Vieira Serrano, Lídia Balarini da Silva, Renata Scarpato Careta, Rafael Burgomeister Lourenço, Fabíola Assad Antunes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Valeria Valim
- 67** **Papiloma invertido nasossinusal simulando esteseoneuroblastoma: um relato de caso**
Sinonasal inverted papilloma simulating esteseoneuroblastoma: a case report
Ernesto Nascimento Pozzatto, André Felipe Monteiro Gonçalves, Henrique Faria Ramos, Marcos Rosa-Júnior
- 72** **Migração retrógrada espontânea de cálculo ureteral distal para cálice renal**
Spontaneous retrograde migration of distal ureteral stone for renal calyx
Filipe Costa Toledo, Livia Guidoni, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Cláudio Ferreira Borges
- 77** **Sucesso reprodutivo em paciente feminina com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico pós fertilização *in vitro*: relato de caso**
Reproductive success in a female patient diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism after in vitro fertilization: case report
Julianny Guerra Rodrigues, Layza Merizio Borges
- 86** **Tuberculose peritoneal: relato de caso**
Peritoneal tuberculosis: case report
Marcelo Paixão Emery Ferreira, Maria da Penha Zago-Gomes
- 94** **Síndrome de Wells com manifestação atípica: um desafio diagnóstico**
Wells Syndrome with atypical presentation: a diagnostic challenge
Natália Tebas de Castro, Lucia Martins Oiniz, Bruna dos Anjos Bortolini, Rafael Cavanellas Fraga, Shimena Guisso Cabral Busatto

ARTIGOS DE REVISÃO | *Review articles*

- 100** **Fatores de risco associados ao Acidente Vascular Encefálico em adultos jovens: uma breve revisão da literatura**
Risk factors associated with stroke in young adults: a brief review of the literature
Caroline Colnago Demoner, Lucas Grobério Moulim de Moraes, Giselle Alves de Oliveira, Mariana Lacerda Reis Grenfell
- 107** **O papel da endoscopia no diagnóstico e tratamento de Acalasia**
Role of endoscopy in diagnosis and treatment of Achalasia
Rebeca Silva Moreira da Fraga, José Joaquim de Almeida Figueiredo, Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo, Esteban Sadovsky

115

**Impacto dos Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca e doença renal crônica:
revisão integrativa**

Impact of SGLT2 Inhibitors on heart failure and chronic kidney disease: an integrative review

Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Mario Sergio Zen

ARTIGOS ORIGINAIS

Original articles

Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes idosos com HIV atendidos em um centro de atendimento especializado de Vitória, ES na era pós-HAART

Clinical-epidemiological profile of elderly HIV patients treated at a specialized care center in Vitória, ES, Brazil, in the post-HAART era

Bianca Sarria¹, Tania Queiroz Reuter¹, Giovanna Barille¹, Gustavo Marelli Costa¹, Leonardo Fávaro Pereira¹

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ainda é um relevante problema de saúde pública. Embora a maioria dos casos esteja concentrada na população mais jovem, a faixa etária acima de 50 anos está em ascensão. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes idosos infectados por HIV/aids na era pós-HAART acompanhados em um centro de referência. **Métodos:** Este é um estudo epidemiológico, retrospectivo, quali-quantitativo realizado no ambulatório HIV/aids do Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (Hucam). **Resultados:** Dos 60 pacientes, 60% eram do sexo masculino e 40% do sexo feminino. Pessoas autodeclaradas parda, com 8-12 anos de estudo e preferência heterossexual predominaram. A maioria (60%) possuía comorbidades, principalmente doenças cardiovasculares (37,3%) e endocrinológicas (18%), com destaque para hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia. Quanto a procedência, 65% procediam de enfermaria. Em relação ao período de diagnóstico, 78,3% apresentavam diagnóstico recente de HIV/aids e 43,3% apresentavam infecções oportunistas ao diagnóstico. O valor mediano de linfócitos T CD4 no início do acompanhamento era de 211,5 células/ μ l, sendo 131 para pacientes provenientes da enfermaria e 393 daqueles do ambulatório. O linfócito T CD4 atual era maior que 500 em 36,6% dos indivíduos (71,4% e 17,9% quando analisado os subgrupos ambulatório e enfermaria, respectivamente). **Conclusão:** O envelhecimento da população HIV/aids com o advento da HAART é uma tendência global que traz novos desafios aos serviços de saúde, sendo necessária avaliação geriátrica ampla e intervenções individualizadas que considerem as especificidades da população idosa.

Palavras-chave | HIV. Envelhecimento. Multimorbidade.

ABSTRACT

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains a relevant public health issue. While most cases are concentrated in the younger population, the age group above 50 years is on the rise. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological profile of elderly patients infected with HIV/AIDS in the post-HAART era followed at a reference center. **Methods:** This is an epidemiological, retrospective, quali-quantitative study conducted in the HIV/AIDS outpatient clinic of the Infectious Diseases Service at Cassiano Antônio Moraes University Hospital (Hucam). **Results:** Of the 60 patients, 60% were male and 40% were female. Self-declared, brown-skinned individuals, with 8-12 years of schooling and heterosexual preference, predominated. The majority (60%) had comorbidities, mainly cardiovascular diseases (37.3%) and endocrinological diseases (18%), with a focus on systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Regarding origin, 65% came from the inpatient ward. Regarding the diagnosis period, 78.3% had a recent diagnosis of HIV/AIDS and 43.3% had opportunistic infections at diagnosis. The median value of CD4 T lymphocytes at the beginning of follow-up was 211.5 cells/ μ l, being 131 for patients from the inpatient ward and 393 for those from the outpatient clinic. The current CD4 T lymphocyte count was greater than 500 in 36.6% of individuals (71.4% and 17.9% when analyzing the outpatient and inpatient subgroups, respectively). **Conclusion:** The aging of the HIV/AIDS population with the advent of HAART is a global trend that brings new challenges to health services, requiring comprehensive geriatric assessment and individualized interventions that consider the specificities of the elderly population.

Keywords | HIV. Aging. Multimorbidity.

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

Correspondência:

biancasarria@outlook.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Bianca Sarria, Tania Queiroz Reuter, Giovanna Barille, Gustavo Marelli Costa, Leonardo Fávaro Pereira.

Licença:

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

Submetido:

15/10/2024

Aprovado:

25/11/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) continuam sendo um importante problema de saúde pública, afetando cerca de 39 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Em 2020, houve aproximadamente 1,3 milhões de novos casos de infecção pelo HIV e foram registrados cerca de 630.000 óbitos relacionados à aids. No Brasil, o cenário não é diferente. Em 2022, foram notificados 43.403 casos de infecção pelo HIV/aids, sendo 13,7% entre os indivíduos com mais de 50 anos².

Embora a maioria dos casos esteja concentrada na população mais jovem, a faixa etária geriátrica representa parcela crescente dos infectados pelo vírus. Ademais, desde que a terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) se tornou disponível, a partir da década de 1990, a expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV/aids aumentou significativamente, possibilitando o aumento da sobrevivência de indivíduos diagnosticados em idades mais jovens. No entanto, apesar do aumento da prevalência do HIV/aids nessa faixa etária, não há recomendações nacionais específicas para a população idosa^{2,3}.

Aliado a isso, a sexualidade no idoso muitas vezes é um assunto negligenciado e esses indivíduos têm menor tendência para praticar sexo seguro do que os mais jovens, o que pode contribuir para a propagação de infecções sexualmente transmissíveis. Logo, alguns desafios acabam por surgir, como o fato de o diagnóstico ser mais tardio, visto que os profissionais de saúde geralmente não consideram essa faixa etária como grupo de risco para a infecção pelo HIV/aids, aumentando a probabilidade de infecções oportunistas^{4,5}. Outros desafios são as comorbidades decorrentes do envelhecimento e maior suscetibilidade às interações medicamentosas^{3,5}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como “idosos” indivíduos com 60 anos ou mais. No entanto, para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) considera como “idosos” aqueles com 50 anos ou mais,

devido ao envelhecimento prematuro desta população⁶. Além disso, PVHIV apresentam maior prevalência de multimorbilidade (coexistência de duas ou mais doenças crônicas num indivíduo) em comparação com a população geral, decorrente do uso prolongado da TARV, inflamação crônica e ativação imunológica persistente pelo HIV. Isso resulta no aumento de doenças não relacionadas à aids, como as cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas, cognitivas, além daquelas relacionadas a fragilidade e incapacidade^{3,7,8}.

Compreender o perfil epidemiológico dos idosos que vivem com HIV/aids e fatores associados à sua condição de saúde, pode ser útil para implementação de políticas públicas direcionadas a essa faixa etária. O objetivo deste estudo é descrever as características sociodemográficas e clínicas dos idosos vivendo com HIV/aids atendidos em um serviço especializado de referência em Vitória, Espírito Santo, Brasil.

MÉTODOS

Este é um estudo epidemiológico, retrospectivo, qualitativo realizado no ambulatório HIV/aids do Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (Hucam).

A amostra deste estudo foi composta por 60 pacientes de uma coorte retrospectiva, no período de janeiro de 2019 a setembro de 2022 que foram incluídos no estudo observacional em portadores de HIV/aids (CAE: 20303419.5.2016.5071). As análises descritas neste estudo foram realizadas com os dados clínicos e laboratoriais no momento da análise do prontuário (setembro de 2022).

Os critérios de inclusão para este estudo contemplam indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos e diagnóstico confirmado laboratorialmente de infecção pelo HIV. Por outro lado, serão excluídos aqueles cuja indisponibilidade de informações no prontuário inviabilize a análise adequada dos dados.

As variáveis epidemiológicas analisadas foram: idade (mediana e por grupos), sexo, raça/cor (auto-declarada), escolaridade (por grupos) e orientação

sexual. As variáveis clínicas analisadas foram: presença de comorbidades sendo caracterizadas em frequência (por grupos numéricos e topográficos), ano do diagnóstico de HIV/aids (agrupado em antes de 2007, entre 2007-2017 e depois de 2017), procedência (ambulatorial ou hospitalar) e presença de infecções oportunistas à ocasião do diagnóstico de infecção pelo HIV. O CD4 foi a variável laboratorial avaliada, sendo verificada em dois momentos: no início do diagnóstico (mediana) e no momento da análise do prontuário (agrupado).

Quanto à análise estatística, as variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas ou relativas e as variáveis contínuas como mediana.

RESULTADOS

Dos 171, foram identificados 60 indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. A mediana de idade foi 56 anos (50-71), sendo 60% (36) do sexo masculino. 40% (24) do sexo feminino e a razão entre os sexos de 1,5 homem para cada mulher. Houve predominância de pardos 65% (39), seguida por brancos 18% (11) e negros 13% (8). Quanto à escolaridade, prevaleceu a faixa de 8-12 anos de estudo em 45% (27) indivíduos. Em relação à orientação sexual, a maioria eram heterossexuais 38% (23) e homossexuais 20% (12); Em 40% (24) era desconhecida. As características sociodemográficas da amostra são apresentadas na Tabela 1.

As comorbidades foram encontradas em 60% (36) dos indivíduos. Identificada apenas uma em 47,2% (17), duas em 38,8% (14) e três ou mais em 13,8% (5). Na Tabela 2 estão descritas a frequência de comorbidades.

Dentre elas, destacavam-se as doenças cardiovasculares em 37% (23), incluindo hipertensão arterial sistêmica em (13), dislipidemia (6), doença arterial coronariana (2), insuficiência cardíaca (1) e arritmias (1). Outras comorbidades identificadas foram doenças endócrinas em 18% (11), incluindo diabetes mellitus (8), hipotireoidismo (2) e hipertireoidismo (1), seguida por gastrointestinais em 8% (5), distúrbios psiquiátricos em 2 indivíduos (depressão e transtorno de ansiedade generalizada) e

TABELA 1. Características sociodemográficas dos pacientes HIV/aids em acompanhamento no Serviço de Doenças Infecciosas do Hucam-Ufes/Ebserh (2017-2019)

Variáveis	Total
	60 n (%)
IDADE (anos)	
50-60	49 (81,6%)
61-70	9 (15%)
>70	2 (3,3%)
Mediana	56 (50-71)
SEXO	
Masculino	36 (60%)
Feminino	24 (40%)
RAÇA/COR	
Parda	39 (65%)
Branca	11 (18,3%)
Preta	8 (13,3%)
Amarela	1 (1,6%)
Ignorado	1 (1,6%)
ESCOLARIDADE (anos)	
< 8	2 (3,3%)
8 a 12	27 (45%)
> 12	3 (5%)
Analfabeto	2 (3,33%)
Ignorado	26 (43,3%)
ORIENTAÇÃO SEXUAL	
Heterossexual	23 (38%)
Homossexual (HSH/lésbica)	12 (20%)
Bissexual	1 (1,67%)
Ignorado	24 (40%)
LOCAL DE RESIDÊNCIA	
Grande Vitória	23 (38,3%)
Interior	24 (40%)
Outros	13 (21,6%)

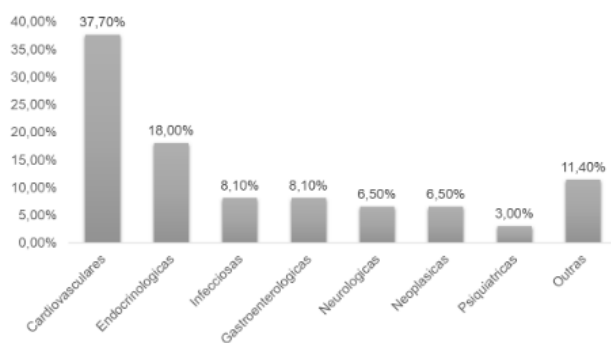
Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

doenças neurológicas em 6,5% (4). Também foram identificadas, em menor proporção, neoplasias em 6,5% da população e outras infecções em 8% dos casos (Figura 1).

TABELA 2. Características clínicas dos pacientes HIV/aids em acompanhamento no Serviço de Doenças Infecciosas do Hucam-Ufes/Ebserh (2017-2019)

	TOTAL	SEXO	
		Masculino	Feminino
POSSUI COMORBIDADE	60 n (%)	36 n (%)	24 n (%)
Não	24 (40%)	13 (36,1%)	11 (27,8%)
Sim	36 (60%)	23 (63,8%)	13 (54,2%)
QUANTAS COMORBIDADES	Total 36 n (%)	23 n (%)	13 n (%)
1	17 (47,2%)	12 (52,1%)	5 (38,4%)
2	14 (38,8%)	8 (34,75)	6 (46,1%)
≥ 3	5 (13,8%)	3 (13,05)	2 (15,3%)

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

FIGURA 1. Comorbidades em pacientes HIV/aids acompanhados no Serviço de Doenças Infecciosas no Hucam-Ufes/Ebserh no período de 2017-2019

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

Em relação à procedência dos indivíduos matriculados no Serviço de Infectologia do Hucam, observou-se que a maioria, 65% (39), era proveniente das enfermarias da instituição. Quanto ao período de diagnóstico, identificou-se que 78,3% (47) apresentavam diagnóstico de HIV/aids após 2017, 16,6% (10) entre 2007 e 2017 e apenas 5% (3) antes de 2007. A mediana de contagem de linfócitos T CD4 no diagnóstico do HIV era de 211,5 células/ μ l (8-1029) e permaneceu nessa faixa em 26,6% (16) no momento da análise do estudo. Em relação à presença de infecções oportunistas, 43,3% apresentavam alguma infecção (Tabela 3).

Foi realizada uma subanálise dos pacientes provenientes da enfermaria e da internação. Foi encontrado que nos pacientes em seguimento ambulatorial 66,7% (14) não apresentavam doen-

TABELA 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV/aids em acompanhamento no Serviço de Doenças Infecciosas do Hucam-Ufes/Ebserh (2017-2019)

PROCEDÊNCIA	
Enfermaria	39 (65%)
Ambulatório	21 (35%)
INFECÇÕES OPORTUNISTAS	
Sim	26 (43,3%)
Não	34 (56,6%)
ANO DE DESCOBERTA	
< 2007	3 (5%)
2007 a 2017	10 (16,6%)
> 2017	47 (78,3%)
LINFÓCITOS T CD4 INÍCIO DE ACOMPANHAMENTO	
Mediana	211,5

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

ças oportunistas; possuíam contagem mediana de linfócitos T CD4 no início do diagnóstico de 393 células/ μ l e linfócitos T CD4 atual > 500 células/ μ l na maioria dos indivíduos (71,4%). No grupo de pacientes proveniente do regime hospitalar, 48,7% (19) possuíam alguma doença oportunista; a mediana de linfócitos T CD4 no início do acompanhamento era de 131 células/ μ l e apenas 17,9% apresentavam contagem de linfócitos T CD4 atual > 500 células/ μ l (Tabela 4).

TABELA 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV/aids em acompanhamento no Serviço de Doenças Infecciosas do Hucam-Ufes/Ebserh (2017-2019), estratificada por local de procedência

	LOCAL DE PROCEDÊNCIA	
	Ambulatório 21 n (%)	Enfermaria 39 n (%)
INFEÇÕES OPORTUNISTAS		
Sim	7 (33,3%)	19 (48,7%)
Não	14 (66,7%)	20 (51,2%)
CD4 INÍCIO DE ACOMPANHAMENTO		
Mediana	393	131
CD4 ATUAL		
Menor que 200	1 (4,7%)	15 (38,4%)
200-499	4 (19,0%)	15 (38,4%)
> 500	15 (71,4%)	7 (17,9%)
Desconhecido	1 (4,7%)	2 (5,1%)

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

DISCUSSÃO

A análise dos dados encontrou, na população estudada, preponderância do sexo masculino, com razão entre os sexos de 1,5 homem para cada mulher infectada por HIV com 50 anos de idade ou mais. Achados semelhantes foram encontrados nos estudos de Dantas *et al.*⁹; Ferreira *et al.*¹⁰ e Carlos *et al.*¹¹, nos quais evidencia-se que o número de homens idosos com HIV/aids é superior ao de mulheres. Houve ainda predominância da cor parda em 65%, o que corrobora os resultados de Silva *et al.*¹²

Quanto à escolaridade, prevaleceu a faixa de 8-12 anos de estudo, resultados opostos foram encontrados por Dantas *et al.*⁹ e por Ferreira *et al.*¹⁰, que encontraram baixa escolaridade associada às infecções por HIV, o que se leva a pensar, pelo senso comum, que menos tempo de estudo deixariam esses indivíduos mais vulneráveis, devido o desconhecimento sobre o HIV. Entretanto, nossos resultados se assemelham com dados do boletim nacional de HIV/aids, em que o grupo com ensino médio completo, ou seja, mais anos de estudo também aparece como o mais preponderante³. Quanto à preferência sexual, encontramos que a maioria dos idosos era heterossexual, tal qual verificado no boletim nacional, em que também prevalece a orientação

heterossexual na população com idade de 50 anos ou mais². Todavia, é relevante alertar que foi verificado elevado percentual de casos com escolaridade e preferência sexual ignoradas, o que prejudica melhor avaliação dessa variável.

A infecção pelo HIV acelera o processo de envelhecimento devido a vários mecanismos biológicos, ocasionando número maior de comorbidades em comparação àqueles soronegativos, mesmo com cargas virais suprimidas e contagens de linfócitos T CD4 preservadas¹³. Com o advento da HAART, a expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV aumentou significativamente, contribuindo para o aumento da prevalência de multimorbilidade³.

As comorbidades prevalentes nessa população não são necessariamente infecções oportunistas relacionadas com a aids, tradicionalmente associadas ao HIV. Em nosso estudo, a maioria dos idosos possuía ao menos uma comorbidades, sendo as doenças cardiovasculares o grupo de morbidades mais prevalente, com destaque para hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Esse perfil também é encontrado em vários outros estudos^{7,8,14,15}.

Além disso, estudos conduzidos por Martin-Iguacel *et al.*, Freiberg *et al.* e Klein *et al.*, mostram que essas pessoas apresentam risco 1,5 vez maior de infarto agudo do miocárdio mesmo com car-

gas virais suprimidas, devido a inflamação crônica persistente imposta pelo HIV^{16,17,18}. Por outro lado, a introdução da TARV tem sido associada a uma diminuição na incidência de eventos cardiovasculares, em comparação com períodos anteriores em que a terapia antirretroviral era menos eficaz ou menos acessível¹⁷. Em nosso estudo, encontramos baixa frequência de doença arterial coronariana e nenhum indivíduo utilizava esquema de TARV que sabidamente aumenta o risco cardiovascular.

Dentre as condições endocrinológicas, a diabetes mellitus foi a mais comum, sendo essa a segunda comorbidade mais prevalente na amostra. Um estudo realizado por Nansseu *et al.* encontrou uma prevalência de diabetes mellitus tipo 2 de 15,1% em pacientes com HIV/aids¹⁹, evidenciando que a infecção pelo HIV está associada a maior risco de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina. Estudos transversais realizados com populações de mesmo perfil epidemiológico na África e na Índia também encontraram prevalência aumentada desta condição^{15,20}.

À medida que a população soropositiva envelhece, a tendência é que as taxas de neoplasias aumentem¹³. Nosso estudo encontrou um número pequeno de pessoas com neoplasias, provavelmente pela idade mediana da amostra relativamente baixa. Outra possibilidade é que esses pacientes recebem acompanhamento em consultas semestrais, o que pode contribuir para uma vigilância mais eficaz no rastreamento de neoplasias.

No que concerne à saúde mental dos idosos vivendo com HIV, observou-se em nosso estudo que a prevalência de doenças psiquiátricas foi inferior à encontrada na literatura⁸. Isso pode refletir uma baixa taxa de diagnóstico, levando a falta de um seguimento adequado.

Ademais, com o processo de envelhecimento, as condições geriátricas, como a fragilidade, definida como condição que aumenta risco de hospitalização, incapacidade, institucionalização e morte do idoso, tornam-se cada vez mais frequentes¹³, às quais não foram avaliadas em nosso estudo por falta de informações em prontuário.

Verificou-se ainda, que a maioria da população estudada apresentava diagnóstico recente de HIV,

era proveniente da enfermaria e possuía alguma infecção oportunista ao momento do diagnóstico, evidenciando diagnóstico tardio. No Brasil, falta recomendação específica sobre a solicitação da sorologia anti-HIV em idosos. No estudo de Alencar, 2016²¹ foi demonstrada falha na solicitação do teste anti-HIV durante o atendimento a essa população por não ser considerada a de maior vulnerabilidade. No mesmo sentido, Brañas, 2009²² demonstrou que os profissionais de saúde não consideraram a infecção pelo HIV na população idosa e tendem a atribuir seus sintomas a outras doenças mais típicas da idade, ocasionando, conseqüentemente, o diagnóstico tardio nessa população. Aliado a isso, a sexualidade, assunto muitas vezes negligenciado nesta população e a falta de consciência sobre o risco de infecção pelo HIV, pode levar a comportamentos de risco e atrasos no diagnóstico^{4,5}.

Por fim, no momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresentava contagem de linfócitos T CD4 baixo, com mediana de 211,5 células/ μ l, provavelmente se relacionando com diagnóstico em fase tardia da infecção. Isso é ainda mais evidente nos pacientes provenientes de atendimento em leito de enfermaria, que possuía mediana de 131 linfócitos T CD4. Essa diferença pode ser explicada pela menor quantidade de doenças oportunistas nos pacientes que iniciaram o acompanhamento via ambulatorial. Quanto ao linfócito T CD4 atual, constatou-se que uma proporção menor de pacientes no subgrupo da enfermaria apresentava linfócitos T CD4 atual acima de 500 células/ μ l, em comparação com o subgrupo proveniente do ambulatório, onde a maioria demonstrou uma contagem superior a 500 células/ μ l, evidenciando maior recuperação imunológica nesse subgrupo. Esses achados corroboram dados da literatura que relatam que o início tardio da TARV e a menor contagem de CD4 estão associados à menor resposta imunológica após início da referida terapia antirretroviral^{23,24}.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que a maioria dos pacientes idosos com diagnóstico de HIV são pro-

venientes de internação hospitalar decorrente de alguma doença oportunista, recebendo um diagnóstico tardio da infecção e que possuem comorbidades comuns da população geral, como hipertensão e diabetes.

Esses achados apontam para a necessidade de avaliação geriátrica ampla e intervenções individualizadas que considerem as especificidades da população idosa. O estudo também ressalta a importância do subsídio a políticas públicas que facilitem o diagnóstico precoce de infecções por HIV, bem como a implementação de ações de assistência integral e humanizada para essa população.

REFERÊNCIAS

1. NACO. Estatísticas globais sobre VIH e SIDA — ficha informativa de 2020 | ONUSIDA. Unaid.Org, 2020 [Internet]. Disponível online em: <https://www.unaids.org/en/resources/factsheet>. Acesso em: 25 fev. 2024.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Aids 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2024.
3. Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: a practical review. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2024 Feb 25]; 22:e190033. doi: 10.1590/1980-549720190033.
4. Aguiar RB, Leal MCC, Marques AP de O, Torres KMS, Tavares MTDB. Idosos vivendo com HIV – comportamento e conhecimento sobre sexualidade: revisão integrativa. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2020 Feb [cited 2024 Feb 25]; 25(2):575–84. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.12052018>.
5. Silveira, MM da, Batista JS, Colussi EL, Wibelinger LM. Sexualidade e Envelhecimento: discussões sobre a AIDS. *Rev Temát Kairós Gerontol*. 2011;14(5).
6. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Sep; 28(9):1000–6. doi: 10.1089/AID.2011.0377.
7. Roomaney RA, van Wyk B, Pillay-van Wyk V. Envelhecimento com HIV: Aumento do risco de comorbidades do HIV em adultos mais velhos. *Internacional J. Meio Ambiente. Res. Saúde Pública*. 2022;19:2359. DOI <https://doi.org/10.3390/ijerph19042359>.
8. Serrão R, Piñero C, Velez J, Coutinho D, Maltez F, Lino S, et al. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. *International Journal of Infectious Diseases* 79 (2019) 94–100. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.011>.
9. Dantas RS, Moura JC, Silveira KM, Aragão MT. Perfil epidemiológico dos pacientes idosos com HIV em um centro de referência de Aracaju-SE. *Rev Epidemiol Controle Infecç*. 2020 abr-jun; 10(2):135–139. Disponível em: <https://doi.org/10.17058/jec.v10i2.14498>.
10. Ferreira TC, Souza APC, Rodrigues JRS. Perfil clínico e epidemiológico dos idosos portadores do HIV/AIDS de uma unidade de referência em Belém-PA. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2015;13(2):45–55.
11. Carlos AdM, Lopes EHS, Alves APF, Gouveia ADM, Filho JELdO, Fachin LP. O perfil epidemiológico da HIV/AIDS em idosos no Brasil, entre 2015 e 2019 / The epidemiological profile of HIV/AIDS in elderly patients using datasus'health information system, between 2015 and 2019. *Braz J Dev*. 2022;8(2):13046–13055. DOI <https://doi.org/10.34117/bjdv8n2-304>.
12. Silva EM da, Santos BS, Santos GV da S, Freire AR de J, Valentim AR, Gomes ALF, et al. Epidemiological profile of AIDS in the elderly in the municipality of Aracaju – Sergipe. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 3]; 11(10). DOI: 10.33448/rsd-v11i10.32810.
13. Wing EJ: HIV and aging [Internet]. *Int J Infect Dis* 2016 [cited 2024 Feb 25]; 25(2):575–84; 53:61–68. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31187-0/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31187-0/fulltext). Acesso em: 03 mar. 2024.
14. Richterman A, Sax PE. Antiretroviral therapy in older people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020 Mar; 15(2):118–125. doi: 10.1097/COH.0000000000000614. PMID: 31990705.
15. Madi D, Ramakrishnan N, Unnikrishnan B, Ramapuram J, Achappa B, Rathi P. Perfil clínico-epidemiológico de idosos PVHIV que frequentam um centro de cuidados terciários no sul da Índia. *Jornal da Associação Internacional de Provedores de Cuidados com a AIDS (JIAPAC)*. 2017;16(6):620–623. DOI: 10.1177/2325957417742672.
16. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. Risk of cardiovascular disease in an aging HIV population: where are we now?. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12:375–387.
17. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:614–622.
18. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1278–1280.
19. Nansseu JRN, Bigna JJR, Kaze AD. Prevalence of dysglycemia in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One*. 2018 Mar 14; 13(3). doi: 10.1371/journal.pone.0194199.
20. Obimakinde AM, Adebosoye L, Achenbach C, Ogunniyi A, Olalaye D. Beyond Giving Antiretroviral Therapy: Multimorbidity in

- Older People Aging with HIV in Nigeria. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020 Mar;36(3):180-185. doi: 10.1089/AID.2019.0131.
21. Alencar RA, Ciosak SI. AIDS em idosos: motivos que levam ao diagnóstico tardio. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet] 2016 [cited 2024 Mar 25]; 69(6):1140-1146. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v69n6/0034-7167-reben-69-06-1140.pdf>.
 22. Brañas F, Serra JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 25];44(3):149-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443084>
 23. Zhao H, Feng A, Luo D, et al. Factors associated with immunological non-response after ART initiation: a retrospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2024;24:138. doi:10.1186/s12879-024-09021-9.
 24. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T-cell recovery to <500 cells/ μ L in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(3):361-372. doi:10.1086/431484.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: BS, GB, TQR. Investigação: BS, GB, TQR. Metodologia: BS, GB, TQR. Coleta de dados: BS, GB. Tratamento e análise de dados: BS, GB, TQR. Redação: BS, GB, TQR, GMC. Revisão: BS, GB, TQR, LFP. Aprovação da versão final: GB, TQR, LFP. Supervisão: GB, TQR.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes sob o parecer número CAAE 20303419.5.2016.5071 e parecer de aprovação número 6791033.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.



Concordância interobservador do escore visual de atrofia do córtex entorrinal (ERICA)

Interobserver agreement of the visual entorhinal cortex atrophy (ERICA) score

Isabela Melo Dutra¹, Marcos Rosa Júnior¹

RESUMO

Introdução: O escore ERICA tem sido utilizado como uma ferramenta de avaliação da atrofia do córtex entorrinal em imagens de RM do crânio em pacientes com suspeita de Doença de Alzheimer. **Objetivos:** Avaliar o grau de concordância interobservador e a reprodutibilidade na aplicação do escore ERICA para verificar o grau de atrofia do córtex entorrinal. **Métodos:** As análises foram realizadas por dois avaliadores a partir de exames de RM com cortes de 1,3 mm, na sequência T1 SPGR sem contraste, na região hipocampal no nível dos corpos mamilares. A amostra constituiu-se de 51 pacientes atendidos no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Para medir a concordância interobservador, foi utilizado o teste de Kappa ponderado (peso linear). **Resultados:** Na classificação, os escores 0 e 1 foram os mais encontrados na amostra para os dois hemisférios cerebrais. Para avaliação de concordância de classificação da atrofia do córtex entorrinal, o teste de Kappa ponderado indicou que há uma confiabilidade moderada entre os dois observadores tanto para o lado direito ($k=0,4785$; $p=7,333e^{-05}$), quanto para o lado esquerdo ($k=0,5526$; $p=8,199e^{-07}$). **Conclusão:** A interpretação do Kappa deve levar em consideração o contexto específico em que é aplicado, portanto, a interpretação de imagens de RM para o escore ERICA parece constituir-se em instrumento viável no que se refere à classificação de atrofia do córtex entorrinal, contribuindo, enquanto biomarcador de imagem, para o diagnóstico precoce da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Ressonância Magnética. Biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: The ERICA score has been used as an assessment tool for entorhinal cortex atrophy in cranial MRI images of patients with suspected Alzheimer's Disease. **Objectives:** To evaluate the degree of interobserver agreement and reproducibility in the application of the ERICA score to verify the degree of entorhinal cortex atrophy. **Methods:** Analyses were performed by two evaluators based on MRI exams with 1.3 mm slices, using the T1 SPGR sequence without contrast, in the hippocampal region at the level of the mammillary bodies. The sample consisted of 51 patients treated at the radiology and imaging diagnosis service of Cassiano Antônio Moraes University Hospital. To measure interobserver agreement, the weighted Kappa test (linear weight) was used. **Results:** In the classification, scores 0 and 1 were the most common in the sample for both cerebral hemispheres. For the evaluation of agreement in the classification of entorhinal cortex atrophy, the weighted Kappa test indicated that there is moderate reliability between the two observers for both the right side ($k=0.4785$; $p=7.333e-05$) and the left side ($k=0.5526$; $p=8.199e-07$). **Conclusion:** The interpretation of Kappa should consider the specific context in which it is applied; therefore, the interpretation of MRI images for the ERICA score appears to be a viable instrument in relation to entorhinal cortex atrophy, supporting, as an imaging biomarker, the early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease. Magnetic Resonance Image. Biomarker.

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

Correspondência:

imelodutra@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Isabela Melo Dutra, Marcos Rosa Júnior.

Licença:

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

Submetido:

11/10/2024

Aprovado:

12/12/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa que leva ao declínio cognitivo, sendo a forma de demência mais comum, representando cerca de 60% de todos os casos de síndrome demencial^{1,2,3}. Estima-se que até 2050, haverá cerca de 150 milhões de casos de DA no mundo². A idade avançada é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, sendo as mulheres entre 80 e 99 anos mais acometidas do que homens nessa mesma idade^{2,3,4,5,6,7,8}.

À análise patológica, o cérebro afetado pela DA apresenta atrofia generalizada, com alterações mais proeminentes nos lobos temporal, medial e parietal^{6,7,9}. Os marcadores histopatológicos da DA são a presença de placas neuríticas compostas de material beta-amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares a partir da proteína tau. Acredita-se que o acúmulo dessas placas ocorra de forma precoce na evolução da DA em regiões como hipocampo e córtex entorrinal^{2,3,7,9}.

O diagnóstico definitivo de DA é estabelecido por biópsia ou autópsia. Na prática clínica, o reconhecimento dessa entidade é baseado em critérios probabilísticos a partir da história clínica, exame físico, pesquisa de biomarcadores e de mutação genética, além de realização de exames de imagem^{2,6,7,10}.

Os biomarcadores são variáveis fisiológicas, anatômicas ou bioquímicas que podem ser avaliados em pacientes vivos para caracterizar alterações patológicas específicas de uma doença e são classificados de acordo com o método de análise. Podem ser obtidos no líquido cefalorraquidiano (LCR), no sangue periférico ou através de estudos de imagem estrutural e molecular^{1,2,3,8,10,11}.

A ressonância magnética (RM) do crânio está incluída nos critérios de diagnósticos da DA e possui sensibilidade e especificidade superior a 85%^{10,12,13,14}. Este exame permite a avaliação de estruturas mesiais temporais e fornece informações dos padrões de atrofia cerebral, compatíveis com a DA, até mesmo antes do surgimento dos sintomas clínicos, sendo que a redução do volume do córtex

entorrinal antecede o declínio cognitivo em torno de quatro anos e possui um valor preditivo de até 90%^{1,10}. É um método preciso e não invasivo para a identificação de mudanças anatômicas no cérebro³.

Um método validado e muito utilizado na prática clínica é o escore MTA (*Medial Temporal lobe Atrophy*), considerado um biomarcador de neurodegeneração e que se concentra principalmente na avaliação da atrofia do hipocampo. É classificado de 0 a 4 pontos, baseado na largura da fissura coroidea e do corno temporal, e da altura do hipocampo^{1,2,15}. No entanto, vários estudos de imagem e neuropatológicos vêm demonstrando que o córtex entorrinal e a região transentorrinal estão entre as primeiras estruturas cerebrais a mostrarem alterações patológicas na DA, antes mesmo do acometimento hipocampal, motivando o desenvolvimento de um método de avaliação direcionado para o córtex entorrinal^{1,2,10}.

Nesse contexto, elaborou-se o escore ERICA (*Entorrhinal Cortex Atrophy*), que tem sido utilizado como uma ferramenta de avaliação da atrofia do córtex entorrinal em imagens de RM do crânio em pacientes com suspeita de DA¹. A pontuação varia de 0 a 3 conforme a identificação visual de redução volumétrica do córtex entorrinal, a qual evolui para a formação de uma fenda entre o primeiro e o tentório cerebelar – configurando o *tentorial cleft sign*. Ao reconhecimento desse sinal, é atribuído o escore ERICA = 2, com 91% de acurácia para discriminação entre declínio cognitivo subjetivo e DA¹.

Recentemente, as discussões voltadas para essa temática buscam aprofundamento com base na análise de exames de RM, cuja utilização tem sido ampliada rotineiramente e, alguns estudos evidenciam viabilidade para a validação do escore ERICA^{1,16,17,18,19}. No entanto, alguns autores observam que o escore ERICA se apresenta limitado em virtude da escassez de pesquisas disponibilizadas que possam evidenciar o seu desempenho de pontuação na RM²⁰.

O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de concordância interobservador e a reprodutibilidade na aplicação do escore ERICA para avaliação do grau de atrofia do córtex entorrinal do lobo temporal.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de exames de imagem obtidos através da RM do crânio com equipamento da marca *Philips*, Modelo *Achieva 1.5 Tesla*. A base de dados foi proveniente de pacientes atendidos no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), que realizaram RM do crânio por motivos variados no período de 2016 a 2017.

Para inclusão no estudo, o critério utilizado para seleção foi de exames contendo a sequência *T1-weighted 3D spoiled gradient-recalled echo sequence* (SPGR) sem contraste, com cortes de 1,3 mm. Foi realizada reconstrução coronal, alinhada ao tronco cerebral, na região hipocampal de interesse, no nível dos corpos mamilares.

Procederam-se às análises do grau de atrofia do córtex entorrinal do lobo temporal de 51 indivíduos, por dois avaliadores, separadamente: IMD (dois anos de experiência) e MRJ (14 anos de experiência). Nesse sentido, foi utilizado o escore ERICA fornecido para o lado direito e para o lado esquerdo, isoladamente.

O escore ERICA é um sistema de pontuação visual baseado em imagens de RM do crânio para avaliar e classificar o grau de atrofia dessa estrutura em pacientes suspeitos de DA¹. A pontuação varia de 0 a 3 conforme a identificação visual do grau de atrofia do córtex entorrinal. O escore 0 define o volume normal do córtex entorrinal e do giro para-hipocampal. O escore 1 foi utilizado quando houve alargamento do sulco colateral, denotando leve atrofia, e, o escore 2, quando se notou uma fenda entre o córtex entorrinal e o tentório cerebelar, configurando o “tentorial cleft sign”, classificado como moderada atrofia. Já o escore 3, que traduz acentuada atrofia, foi caracterizado quando houve pronunciada atrofia do giro parahipocampal e uma fenda larga entre o córtex entorrinal e o tentório cerebelar¹.

Para medir a concordância interobservador, foi utilizado o teste de Kappa ponderado (peso linear), que atribui um aumento linear do peso para cada

discordância²¹. Para a análise, foi utilizado o programa *R* (*R Core Team*, 2023) com uso do pacote “irr” e adotado o nível de significância de 5%. A classificação da concordância seguiu a proposto por Landis e Koch²¹, conforme a Tabela 1 abaixo:

TABELA 1. Classificação do Valor de Kappa proposta por Landis e Koch²¹ para a concordância

Valores de Kappa	Força da concordância
<0.00	Pobre
0.00 - 0.20	Leve
0.21 - 0.40	Razoável
0.41 - 0.60	Moderada
0.61 - 0.80	Substancial
0.81 - 1.00	Perfeita

Fonte: Landis e Koch²¹.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 39950120.9.0000.5071.

RESULTADOS

Na classificação realizada pelos observadores, os escores 0 e 1 foram os mais encontrados na amostra para os dois hemisférios cerebrais (Tabelas 2 e 3), resultando em uma concordância de 72,5% para o lado direito e de 78,4% para o lado esquerdo.

Para avaliação de concordância de classificação da atrofia do córtex entorrinal, o teste do Kappa ponderado indicou que há uma confiabilidade moderada entre os dois observadores tanto para o lado direito ($k=0,4785$; $p=7,333e^{-05}$), quanto para o lado esquerdo ($k=0,5526$; $p=8,199e^{-07}$), conforme observa-se na Tabela 4. Desse modo, é possível considerar que ambos os avaliadores demonstraram concordância moderada em relação ao grau de atrofia do córtex entorrinal.

TABELA 2. Número de observações, concordância interobservador e suas respectivas classificações da avaliação do córtex entorrinal no hemisfério direito

Classificação		Avaliador 2				Total
		Sem atrofia	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia acentuada	
Avaliador 1	Sem atrofia	23	6	0	0	29
	Atrofia leve	6	13	0	0	19
	Atrofia moderada	1	1	1	0	3
	Atrofia acentuada	0	0	0	0	0
	Total	30	20	1	0	51

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 3. Observações, concordância interobservador e suas respectivas classificações da avaliação do córtex entorrinal no hemisfério esquerdo

Classificação		Avaliador 2				Total
		Sem atrofia	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia acentuada	
Avaliador 1	Sem atrofia	25	7	0	0	32
	Atrofia leve	2	15	1	0	18
	Atrofia moderada	1	0	0	0	1
	Atrofia acentuada	0	0	0	0	0
	Total	28	22	1	0	51

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 4. Resumo dos resultados da análise de Kappa para avaliação de concordância da atrofia do córtex entorrinal dos hemisférios direito e esquerdo

Hemisfério	Direito	Esquerdo
Confiabilidade (Kappa Ponderado)	0,4785	0,5526
z (escore-z)	3,965	4,931
p-valor	7,333e ⁻⁰⁵	8,199e ⁻⁰⁷
Intervalo de Confiança (95%)	[0,2420 - 0,7151]	[0,3330 - 0,7723]

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer é a principal causa de demência e tem se tornado uma das doenças mais caras e letais. Observa-se que avanços importantes têm acontecido no entendimento desta patologia, incluindo os fatores de risco, etiologia, diagnóstico e tratamento^{4,8,10}. A ressonância magnética permite quantificar a atrofia cerebral, sobretudo das estruturas mesiais temporais, sendo o córtex entorrinal a primeira estrutura a sofrer alteração do seu vo-

lume^{1, 10}. As investigações sobre o escore ERICA voltadas para avaliação visual do padrão de atrofia do córtex entorrinal em exames de RM com intuito de contribuir no diagnóstico precoce da DA, são escassas. As ferramentas que evidenciam a presença de DA em estágio precoce, com elevado grau de precisão e confiabilidade, têm sido estudadas e, recentemente, vem-se destacando com relevância o escore ERICA para avaliar os padrões de atrofia típicos da DA, cuja ênfase se direciona ao córtex entorrinal^{1, 5, 13, 17, 19}.

Um dos grandes enfrentamentos no diagnóstico da doença consiste na dificuldade para delimitar um diagnóstico preciso nos estágios iniciais da DA, haja vista que, sinais e sintomas, comumente evidenciados, podem encaixar-se em outras alterações bioquímicas, fisiológicas e neurológicas associadas a outras patologias ou mesmo com o processo de envelhecimento, além de que, quando instalados, a doença já não está em um grau inicial^{2,10}. Mediante essas dificuldades e limitações, emerge grande preocupação quanto ao aumento da prevalência dessa patologia, o que impulsiona investigações para validar a viabilidade de ferramentas que contribuam para o diagnóstico preciso e precoce da DA, inclusive através de biomarcadores de imagem^{1, 2, 3, 8, 10, 12}.

Neste estudo, observou-se grau de concordância moderado entre os observadores com uso do escore ERICA em uma amostra de 51 exames de RM do crânio. Os achados corroboram investigação recente que avaliou o escore ERICA como instrumento de apoio ao diagnóstico fundamentado em imagens de RM para a análise da atrofia do córtex entorrinal em casos suspeitos de DA¹. Outras investigações percorrem trajetórias similares^{5,17}.

Pela análise, utilizando-se o escore ERICA para ambos os hemisférios, verificou-se uma concordância interobservador maior que 70%, corroborando os pressupostos da literatura¹⁹. Os valores de p ($7,333e^{-05}$ e $8,199e^{-07}$) encontrados na análise do Kappa para os hemisférios direito e esquerdo, respectivamente, mostram a robustez dos resultados e indicam que dois médicos radiologistas com tempos de experiência diferentes, podem utilizar o escore de avaliação visual do córtex entorrinal (ERICA) na emissão dos laudos de RM do crânio resultando uma boa confiabilidade.

Embora a concordância obtida pelo teste Kappa tenha sido moderada, quando se considera a concordância no número de avaliações alocando os pacientes em dois grupos, 0 e 1 (volume normal) e 2 e 3 (atrofia compatível com DA), o nível de concordância se eleva¹. Deste modo, considerando tais agrupamentos, pode-se supor que a concordância é ainda maior, o que reforça seu uso para diagnóstico^{1,19}.

Os exames de RM do crânio, de modo geral, são realizados com várias sequências antes e

após a administração do meio de contraste. A sequência volumétrica geralmente é efetuada após a administração do contraste (T1 pós contraste). Contudo, a sequência T1 SPGR utilizada neste estudo ocorreu antes da etapa de contraste, para que ele não influenciasse na análise das estruturas para a adequada avaliação da atrofia do córtex entorrinal. Desse modo, como limitação, pode-se inferir o fato de que essa sequência não é realizada comumente, o que restringe o tamanho da amostra, limitando a avaliação de concordância de um determinado escore, como o observado no presente estudo com os escores 2 e 3.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou moderada concordância interobservador na aplicação do escore ERICA tanto para o hemisfério direito quanto para o esquerdo. A interpretação do Kappa deve levar em consideração o contexto específico em que é aplicado, portanto, a interpretação de imagens de RM para o uso do escore ERICA, parece constituir-se em instrumento viável para avaliação da atrofia do córtex entorrinal, contribuindo, enquanto biomarcador de imagem, para o diagnóstico precoce da DA. Devido à escassez de publicações sobre o tema, fazem-se necessários mais estudos, por se tratar de doença com alta prevalência mundial, de alto custo e letal. O uso do escore ERICA deve ser incentivado como método de avaliação nas escolas médicas, na prática clínica, bem como na estratificação do diagnóstico desses pacientes, uma vez que é um teste não invasivo e que pode alterar-se precocemente no paciente com DA. Treinamento adicional e padronização de protocolos podem ser métodos utilizados para elevar a reprodutibilidade deste método.

REFERÊNCIAS

1. Enkirch SJ, Traschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT et al. The ERICA Score: An MR Imaging-based Visual Scoring System for the Assessment of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology*. 2018; 288(1):226-233.

2. Schilling LP, Figueredo MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Sigali ML, Smid J et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol.* 2022; 16(3 Suppl 1):25-39.
3. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M et al. Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2021; 9(12):1910-1926.
4. Miramontes S, Serras CP, Woldemariam SR, Khan U, Li Y, Tang AS et al. Alzheimer's disease as a women's health challenge: a call for action on integrative precision medicine approaches. *npj Women's Health.* 2024; 2(1):1-5.
5. Thomas B, Sheelakumari R, Kannath S, Sarma S, Menon RN. Regional Cerebral Blood Flow in the Posterior Cingulate and Precuneus and the Entorhinal Cortical Atrophy Score Differentiate Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40(10):1658-1664.
6. Osborn AG. *Encéfalo de Osborn.* Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Rocha AJ, Gama HP, Pacheco FT. Doenças neurodegenerativas e síndromes demenciais. In: Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA, editors. *Encéfalo.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 729-780
8. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B, Frisoni GB, Salloway, S et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021; 397(10284):1577-1590.
9. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuro-pathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1(1):1-23.
10. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22):1-15.
11. Isaacson RS, Ganzer CA, Hristov H, Hackett K, Caesar E, Cohen R et al. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: a precision medicine approach. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(12):1663-1673.
12. Jack Jr CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024; 1-27.
13. Long X, Chen L, Jiang C, Zhang L. Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation. *PLoS ONE.* 2017; 12(3):1-19.
14. American College of Radiology [homepage na internet]. Appropriateness Criteria® Dementia [acesso em 06 jul 2024]. Disponível em: <https://acsearch.acr.org/docs/3111292/Narrative/>.
15. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995; 242(9):557-560.
16. Rau A, Urbach H. The MTA score—simple and reliable the best for now? *Eur Radiol.* 2021; 31:9057-9059.
17. Träschütz A, Enkirch SJ, Polomac N, Widmann CN, Schild HH, Heneka MT et al. The Entorhinal Cortex Atrophy Score Is Diagnostic and Prognostic in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020; 74(1):99-108.
18. Park HY, Park CR, Suh CH, Shim WH, Kim SJ et al. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021; 31:9060-9072.
19. Socher KLR, Lopes D, Nunes DM, Busatto G, Nitrini R, Brucki SMD. Visual atrophy scales are not a useful tool to help the clinician in diagnosing clinical or preclinical AD. *Neuroimaging. The Journal of the Alzheimer's Dement.* 2020; 16(Suppl 5).
20. Ahmed MR, Zhang Y, Feng Z, Lo B, Inan OT, Liao H. Neuroimaging and machine learning for dementia diagnosis: recent advancements and future prospects. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2019; 12:19-33.
21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(1):159-174.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção 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 projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer número CAAE 39950120.9.0000.5071 e parecer de aprovação número 4.426.721.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Coronel Antônio da Silva, 509, Centro, Caratinga/MG, Brasil, CEP: 35300-032.



Perfil clínico e epidemiológico de pacientes portadoras de endometriose de um serviço ginecológico do Espírito Santo: um estudo preliminar

Clinical and epidemiological profile of patients with endometriosis in a gynecological service in Espírito Santo: a preliminary study

Neide Aparecida Tosato Boldrini¹, Mara Rejane Barroso Barcelos², Carlos Alberto Faria Leite³

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma condição patológica clínica crônica e inflamatória, caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora do útero. **Objetivos:** O artigo a seguir busca identificar perfil clínico e epidemiológico das pacientes portadoras de endometriose em um serviço de ginecologia de referência no Espírito Santo, com a finalidade de sensibilizar os profissionais quanto à suspeição da presença de doença a partir desses. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo transversal englobando 130 pacientes com dor pélvica, apresentando idade entre 18 e 55 anos, que foram submetidas a um formulário para coleta de dados epidemiológicos e clínicos, e em seguida submetidos ao exame físico e ressonância nuclear magnética (RNM) para o diagnóstico da endometriose. **Resultados:** Das 130 pacientes entrevistadas, 63 apresentaram diagnóstico de endometriose confirmada pela ressonância magnética. Os sintomas mais frequentes foram dismenorrea (92%) e dispareunia (77,7%). Já os sintomas mais específicos foram disúria (65,6%) e disquesia (64,1%). Na análise epidemiológica, 42,9% possuíam idade entre 40 e 49 anos, 68,2% eram casadas e 49,2% possuíam ensino médio completo. **Conclusão:** Foi possível identificar que a maior parte das pacientes apresentavam idade entre 40 e 49 anos (42,9%), mostrando um diagnóstico tardio se comparado à outras populações. Dentre os sintomas mais comuns estudados, a dismenorrea (92%) e dispareunia (77,7%) foram os sintomas com maior sensibilidade. Já a dor ao urinar (65,6%) e ao evacuar (64,1%) foram os mais específicos. Assim, esses sintomas associados podem ser extremamente valiosos para suspeição clínica e condução diagnóstica dos casos.

Palavras-chave: Endometriose. Dor Pélvica. Epidemiologia Clínica. Infertilidade.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic and inflammatory clinical pathology, characterized by the presence of functional endometrial tissue outside the uterus. **Objectives:** The following article seeks to identify the clinical and epidemiological profile of patients with endometriosis in a reference gynecology service in Espírito Santo, with the aim of sensitizing professionals regarding the suspicion of the presence of the disease. **Methods:** This is a cross-sectional study involving 130 patients with pelvic pain, aged between 18 and 55 years old, who were submitted to a form to collect epidemiological and clinical data, and then underwent a physical examination and Nuclear Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the diagnosis of endometriosis. **Results:** Of the 130 patients interviewed, 63 had a positive diagnosis of endometriosis. The most frequent symptoms were dysmenorrhea (92%) and dyspareunia (77.7%). The most specific symptoms were dysuria (65.6%) and dyschesia (64.1%). In the epidemiological analysis, 42.9% were aged between 40 – 49 years old, 68.2% were married and 49.2% had completed secondary education. **Conclusion:** It was possible to identify that the majority of patients were aged between 40 and 49 years old (42.9%), showing a late diagnosis compared to other populations. Among the most common symptoms studied, dysmenorrhea (92%) and dyspareunia (77.7%) were the most sensitive symptoms. Dysuria (65.6%) and pain when evacuating (64.1%) were the most specific. Thus, these associated symptoms can be extremely valuable for clinical suspicion and diagnostic management of cases.

Keywords: Endometriosis. Pelvic Pain. Clinical Epidemiology. Infertility.

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

³ Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

carlosalbfl@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Neide Aparecida Tosato Boldrini, Mara Rejane Barroso Barcelos, Carlos Alberto Faria Leite.

Licença:

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

Submetido:

5/10/2024

Aprovado:

14/12/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição patológica clínica crônica e inflamatória, caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina e do miométrio, sendo o crescimento deste tecido, estrogênio¹ Segundo Bellelis *et al.*², essa afecção é mais comum na idade reprodutiva acometendo de 5 a 15% das mulheres, entretanto pode apresentar consequências que se estendem à pós menopausa em até 3 a 5% das pacientes.

Allaire *et al.*³, descreve que essa doença apresenta múltiplas apresentações clínicas e a sintomatologia pode variar de acordo com a localização e extensão do acometimento causado pelos focos de endometriose, podendo apresentar formas assintomáticas em alguns casos. Entretanto, é importante ressaltar que não há uma correlação direta entre a quantidade e extensão das lesões com a intensidade dos sintomas apresentados, uma vez que pacientes com lesões de tamanhos e localizações similares podem apresentar sintomas diferentes ou os mesmos sintomas com diferentes intensidades⁴.

Ainda assim, essa doença pode ser determinante para a queda na qualidade de vida e diversos prejuízos sociais para sua portadora como: aumento na incidência de transtornos mentais, como a depressão, prejuízos na vida sexual, limitação nas atividades diárias, redução da produtividade e, por conseguinte, da renda associada, além de aumentar o risco de doenças crônicas gerando aumento dos gastos com saúde direta e indiretamente relacionados à essa afecção⁵.

Tendo em vista a extensão de danos à paciente, a propedêutica torna-se importante para identificação precoce da condição Patológica e início adequado do tratamento, partindo de uma história clínica e exame físicos detalhados que podem ser complementados com ultrassonografia transvaginal (USTV), método mais acessível e com boa sensibilidade para identificação dos focos de endometriose, além da ressonância nuclear magnética, que pode ser mais precisa quando o USTV apresentar incerteza ou até impossibilidade de diagnóstico⁶.

Zhang, Tao He e Wen Shein⁷, reforçam que o método padrão-ouro ainda é a identificação de focos por videolaparoscopia, associada à verificação histológica de lesões biopsiadas, entretanto, vale res-

saltar que esse é um método invasivo e nesses casos há riscos associados ao procedimento, sendo assim, só é recomendada em casos em que os sintomas são refratários ao tratamento clínico, atuando como método diagnóstico e terapêutico simultaneamente.

Uma vez que não existem sintomas patognomônicos, devido a heterogeneidade da apresentação clínica, nem biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade, o diagnóstico pode ser bastante desafiador, com uma estimativa em que 6 a cada 10 casos de endometriose não são diagnosticados⁸.

Levando em conta o impacto profundo na vida das pacientes e o complexo diagnóstico, este artigo busca descrever o perfil clínico e epidemiológico das pacientes portadoras de endometriose em um serviço de ginecologia de referência no Espírito Santo, com o objetivo de sensibilizar os profissionais quanto à suspeição da presença de doença a partir desses perfis e, quando tornar-se útil, a solicitação e exames de imagem para complementação diagnóstica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo transversal que apresenta resultados preliminares de uma pesquisa realizados cálculos de sensibilidade e especificidade dos sintomas através do programa *Microsoft Excel*.

No total 130 pacientes, com idade entre 18 e 55 anos, foram submetidas ao formulário, durante o período setembro de 2022 e maio de 2024, após serem atendidas no ambulatório de ginecologia com queixa de dor pélvica. As variáveis estudadas foram os sintomas mais prevalentes na endometriose de acordo com a literatura: sangramento vaginal aumentado, dismenorreia, dispareunia, sinusorragia, disúria, dor ao evacuar, dor ao exame ginecológico e infertilidade, e em seguida foram mensuradas a sensibilidade e a especificidade de cada sinal e sintoma. Além disso, também foram analisados fatores socioculturais e histórico médico destas pacientes.

Todas as participantes foram submetidas à ressonância magnética, utilizada neste estudo como método padrão para confirmar ou excluir a endometriose, já que este exame tem sido descrito como um método acurado para detecção devido às suas altas taxas de especificidade e sensibilidade.

RESULTADOS

Das 130 pacientes entrevistadas, 63 apresentaram diagnóstico de endometriose positivo, e nas 67 restantes esse diagnóstico foi afastado. Após uma análise dos dados obtidos, foi possível constatar que os sintomas mais frequentes foram, respectivamente, dismenorreia (92,0%), dispareunia (77,7%) e dor ao exame ginecológico (69,8%), com dismenorreia apresentando-se como o sintoma mais sensível nas pacientes portadoras de endometriose. Já os sintomas mais específicos foram disúria (65,60%) e disquesia (64,10%), respectivamente.

O perfil clínico destas pacientes, assim como a relação de sensibilidade e especificidade de cada sintoma podem ser visualizados nas Tabelas 1 e 2. Ainda foi realizada uma análise do perfil epidemiológico destas mulheres, que apresentavam em sua maioria intervalo de idade entre 40 e 49 anos (42,9%), eram em sua maioria casadas (68,2%), com

ensino médio completo (49,2%). Apenas uma pequena parcela, 10 pacientes (15,9%) apresentavam histórico familiar positivo de endometriose, onde 5 (50,0%) apresentavam irmãs com endometriose, 3 (30,0%) apresentavam primas de primeiro grau e 2 (20,0%) com tias portadoras da doença. Os demais dados obtidos estão dispostos na Tabela 3.

TABELA 1. Perfil clínico das pacientes com endometriose

Sintoma	Presente (n, %)	Ausente (n)
Dismenorreia	58 (92,0%)	5
Dispareunia	49 (77,7%)	14
Dor ao exame ginecológico	44 (69,8%)	19
Sangramento vaginal aumentado	34 (53,9%)	29
Sinusorragia	29 (46,0%)	34
Dor ao evacuar	27 (42,8%)	36
Disúria	21 (33,3%)	42
Infertilidade	08 (12,7%)	38

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 2. Sensibilidade e especificidade dos sintomas

Sintoma	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Dismenorreia	92,00	7,40
Dispareunia	77,70	32,80
Dor ao exame ginecológico	69,80	20,80
Sangramento vaginal aumentado	53,90	26,80
Sinusorragia	46,00	56,70
Dor ao evacuar	42,80	64,10
Disúria	33,30	65,60

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 3. Análise Epidemiológica

Variável	Categoria	n (%)
Idade	20 a 29 anos	7 (11,1%)
	30 a 39 anos	24 (38,1%)
	40 a 49 anos	27 (42,9%)
	50 a 55 anos	5 (7,9%)
Sexarca	10 a 15 anos	18 (28,6%)
	16 a 20 anos	34 (54%)
	21 a 25 anos	5 (8%)
	26 a 30 anos	1 (1,5%)
	Ausente	4 (6,4%)
Estado Civil	União Estável	43 (68,2%)
	Divorciada	4 (6,4%)
	Solteira	16 (25,4%)
Escolaridade	Ensino Fundamental	20 (31,7%)
	Ensino Médio Completo	31 (49,2%)
	Ensino Superior	3 (4,8%)
	Pós-Graduação	9 (14,3%)
Contraceção	Injetável	4 (6,3%)
	Oral	27 (42,9%)
	Oral + Preservativo	2 (3,2%)
	DIU	3 (4,8%)
	Laqueadura Tubárea	6 (9,5%)
	Preservativo	1 (1,5%)
História Familiar	Positiva	10 (15,9%)
	Negativa	53 (84,1%)
	Atividade Física	Presente
Ausente		42 (66,7%)
Uso de Substâncias	Tabagismo	4 (6,3%)
	Ingesta de álcool	19 (30,1%)
	Drogas Ilícitas	3 (4,8%)
Histórico de IST	Positiva	7 (11,1%)
	Negativa	56 (88,9%)

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

Apesar dos grandes esforços, o diagnóstico não cirúrgico de pacientes com endometriose se mantém um desafio, principalmente nos quadros mais iniciais⁹. Hansen *et al.*¹⁰, observaram em seu estudo que pacientes com endometriose frequentemente apresentam dor pélvica crônica associada a múltiplos outros sintomas, como dor ao urinar e ao evacuar, constipação ou diarreia, sangramento menstrual irregular, dentre outros.

Ao analisarmos os aspectos epidemiológicos das participantes do presente estudo, foi possível identificar que a maior parte das pacientes (42,9%) recebeu o diagnóstico entre os 40 a 49 anos de idade com uma média de 39,03. No trabalho de Nnoaham *et al.*¹¹, a média de idade para as pacientes portadoras de endometriose era de 33,1 (\pm 6,4 anos), similar aos estudos de Bellelis *et al.*² que demonstrou uma média de 33,2 (\pm 6,3 anos) que costuma se repetir nas demais literaturas. Ballard *et al.*¹² apresentaram em seu estudo no Reino Unido que normalmente há uma média de atraso de 08 anos para o diagnóstico da endometriose.

Seguindo a tendência de Simoens *et al.*¹³, que apresentou 512 (57%) das pacientes casadas e 200 (22%) pacientes morando com um parceiro fixo, este estudo apresentou 43 pacientes (68,2%) com união estável, e essa é uma tendência que se repete nos demais estudos. Também foi observado que a maioria das pacientes entrevistadas possuíam somente ensinos fundamental e médio completos, sendo 20 (31,7%) e 31 (49,2%) pacientes, respectivamente. Entretanto Hansen *et al.* (2014) relatam que a maior parcela das pacientes estudadas apresentava etnia branca com ensino superior, sendo esta uma tendência que se repete em outros trabalhos. Esta divergência ocorre principalmente devido ao viés amostral, onde as pacientes incluídas neste estudo correspondem a pacientes usuárias do sistema público de saúde do Espírito Santo, sendo estas, geralmente de uma classe econômica mais baixa, com menos acesso à escolaridade e que muitas vezes desconheciam ou sabiam muito pouco sobre sua doença antes de receber o diagnóstico.

Tratando-se do ponto de vista genético, Montgomery *et al.*¹⁴ apontaram em seu trabalho que há

boa evidência da contribuição genética no desenvolvimento da endometriose, onde diversos genes com pequenas variações podem estar relacionados com a susceptibilidade à doença. Neste estudo, apenas 10 das 63 pacientes (15,9%) referiram história familiar positiva de endometriose, enquanto Rahmioglu *et al.*¹⁵ apontam uma concordância hereditária próxima aos 50%, sendo que dessas 26% compartilham alterações genéticas em comum. Quanto à prática de atividade física, a minoria das pacientes, 21 (33,3%), realizavam exercícios regularmente. Segundo Bonoche *et al.*¹⁶, a literatura ainda não foi capaz de provar um benefício direto do exercício físico adjuvante no tratamento da endometriose, entretanto é sabido que essa prática aumenta o nível sérico de citocinas anti-inflamatórias, sendo um fator de proteção associado ao tratamento de doenças como diabetes mellitus tipo 2 e cânceres de cólon e de mama.

Um grande foco de discussão é a influência da endometriose na fertilidade. Segundo Prescott *et al.*¹⁷, 30 a 50% das pacientes podem apresentar infertilidade como manifestação da doença. Há uma estimativa de que aproximadamente 35 a 50% das pacientes inférteis tenham como causa a endometriose¹⁸. No presente estudo, somente 8 pacientes (12,7%) relatam quadro de infertilidade, entretanto 17 pacientes, por diversos motivos, não souberam informar se apresentavam ou não quadro de infertilidade.

Reportando-se ao quadro clínico das pacientes deste trabalho, é possível identificar que os sintomas mais prevalentes foram dismenorreia (92,0%) e dispareunia (77,7%), assim como nos estudos Bellelis *et al.*² e Agarwal *et al.*⁸. Entretanto, outros pesquisadores como o Hudelist *et al.*^{19, 20} demonstraram maior especificidade da dor ao exame físico para diagnóstico da doença, podendo chegar a mais de 80% de especificidade. Contudo, como no presente trabalho todas as pacientes incluídas apresentavam dor pélvica crônica, era de se esperar que se atentassem mais aos sintomas de dor durante a realização do questionário, sendo assim, isso provoca um aumento das taxas de sensibilidade nos sintomas relacionados à dor, diminuindo, por conseguinte, a especificidade.

Por fim, este estudo apresentou os sintomas de dor ao urinar e evacuar como os mais específicos

para endometriose na população de pacientes com dor pélvica, apresentando respectivamente 65,60% e 64,10% de especificidade. Ao encontro destes resultados, Ballard *et al.*²¹ concluíram que dentre os diversos tipos de dores pélvicas presentes nas pacientes com endometriose, a disquesia foi uma queixa mais prevalente quando comparadas às mulheres com dor pélvica sem endometriose. Mulheres com endometriose frequentemente apresentam uma série de sintomas que nem sempre estão relacionados com o período menstrual, podendo convergir em danos na saúde mental, sexual e diminuição da qualidade de vida²². Assim, a identificação clínico-epidemiológica torna-se de suma importância para suspeição da doença e pronta ação frente ao seu diagnóstico.

Analisando o perfil epidemiológico, foi possível identificar que a maior parte das pacientes deste estudo, que foram diagnosticadas com endometriose, apresentavam idade entre 40 e 49 anos (42,9%), mostrando um diagnóstico tardio se comparado à outras populações onde a maior incidência ocorre entre 25 e 35 anos²³.

Ainda pudemos observar que raramente as pacientes estudadas correlacionaram a doença com outras queixas como: infertilidade e histórico familiar da doença, e que há somente especulações sobre os benefícios da prática de atividades físicas nesta doença, mas estudos mais robustos ainda são necessários.

Quanto ao perfil clínico, dentre os sintomas mais comuns estudados a dismenorrea (92,0%), dispareunia (77,70%) foram os sintomas com maior sensibilidade. Já a dor ao urinar (65,60%) e ao evacuar (64,10%) foram os mais específicos. Isoladamente esses sintomas podem não apresentar tanta significância, mas uma vez associados podem ser extremamente valiosos para suspeição clínica e condução diagnósticas dos casos.

CONCLUSÃO

Pôde-se descrever o perfil clínico e epidemiológico das pacientes portadoras de endometriose em um serviço de ginecologia de referência no Espírito Santo. A partir desses perfis, espera-se levar à sus-

peição da presença de doença, bem como à solicitação de exames de imagem para complementação diagnóstica, quando necessário.

REFERÊNCIAS

1. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3):612.
2. Bellelis P, Dias JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 2010; 56(4):467–71.
3. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*. 2023; 18;195(24).
4. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*. 2006; 22(1):266–71.
5. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2014; 20(5):737–47.
6. Barra F, Zorzi C, Albanese M, De Mitri P, Stepniewska A, Roviglione G, et al. Ultrasonographic characterization of parametrial endometriosis: a prospective study. *Fertility and Sterility*. 2024.
7. Zhang X, He T, Shen W. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and metaanalysis of diagnostic accuracy studies. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20:3208.
8. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 220(4):354.e1-354.e12.
9. Young SL. Nonsurgical approaches to the diagnosis and evaluation of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2024; 121(2):140–4.
10. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology/European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 1;179:198–203.
11. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D'Hooghe T, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*. 2011; 96(2):366-373.e8.
12. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertility and Sterility [Internet]*. 2006; 86(5):1296–301.

13. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*. 2012; 27(5):1292–9.
14. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Human Reproduction Update*. 2008; 14(5):447–57.
15. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nature Genetics* [Internet]. 2023; 55(3):423–36.
16. Bonocheer CM, Montenegro ML, Silva JCRE, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014 ;12(1):4.
17. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 2016; 31(7):1475–82.
18. Peter AW, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D’Hooghe TM, Dunselman G a. J, et al. Research Priorities for Endometriosis: Recommendations from a Global Consortium of Investigators in Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2017; 24(2):202–26.
19. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction*. 2009; 24(5):1018–24.
20. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mas-toroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011; 37(4):480–7.
21. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(1):20–7.
22. Gete DG, Doust J, Mortlock S, Montgomery G, Mishra GD. Associations between endometriosis and common symptoms: findings from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023; 229(5):536.e1-536.e20.
23. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 160(8):784–96.

NATB, MRBB, CAFL. Revisão: NATB, MRBB. Aprovação da versão final: NATB, MRBB, CAFL. Supervisão: NATB, MRBB.

Financiamento

O artigo contou com financiamento do Edital da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) N° 014/2022 - Mulheres na Ciência.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, sob o parecer número CAAE 60880122.8.0000.5071 e parecer de aprovação número 5.616.235.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpata Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: NATB, MRBB, CAFL. Investigação: NATB, MRBB, CAFL. Metodologia: NATB, MRBB, CAFL. Coleta de dados: NATB, MRBB, CAFL. Tratamento e análise de dados: NATB, MRBB, CAFL. Redação:

Registro de câncer colorretal no Sistema Público de Saúde do Brasil, de 2015 a 2023

Colorectal cancer registry in the Brazilian Public Health System, from 2015 to 2023

Mateus de Barros Carneiro Silva¹, Maria da Penha Zago-Gomes²

RESUMO

Introdução: Câncer colorretal é uma neoplasia comum acima de 50 anos. Estudos apontam aumento de casos na população jovem. **Objetivo:** Devido à alta prevalência, torna-se importante avaliar a mudança dos padrões epidemiológicos. **Método:** Estudo observacional, descritivo e transversal, o estudo utilizou bases de dados epidemiológicos do DataSus de pacientes internados por câncer colorretal no Brasil. **Resultados:** Entre 2015 e 2023 foram registradas 683.388 internações (422.100 de cólon e 261.288 de retossigmoide/canal anal), sendo 50,7% masculinos, 53% da cor/raça branca, 31,54% pardos e 4,2% pretos. A maioria dos casos são da região sudeste e 19,7% com menos de 50 anos. O Espírito Santo tem 1,87% da população brasileira e 3,54% das internações, o sexo feminino foi superior (50,1%) e distribuição de cor/raça predominou pardos (61%). Analisando os anos 2016 e 2023 mostrou: aumento de 39% para câncer de cólon e 38% de retossigmoide/canal anal; aumento de número de casos em indivíduos de cor/raça preta (96% das internações); aumento do câncer de intestino em 29,9% até 49 anos e 41,8% entre 50 anos ou mais. **Discussão:** Os dados brasileiros do DataSus não corroboram com estudos internacionais, quanto ao aumento de câncer colorretal precoce (abaixo de 50 anos), trazem informações importantes sobre cor/raça e diferenças epidemiológicas no Espírito Santo. **Conclusão:** O câncer colorretal é uma doença com crescente ônus nacional, passível de controle através de avanços em sua prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Os dados epidemiológicos deste estudo apontam para diferenças locais que necessitam de mais estudos para compreensão.

Palavras-chave: Neoplasias Retais; Câncer de Intestino; Câncer de Cólon; Epidemiologia; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is a common neoplasm over the age of 50 years. Studies show an increase in cases in the younger population. **Objectives:** Due to its high prevalence, it is important to assess the changes in the epidemiological patterns. **Method:** Observational, descriptive and cross-sectional, the study used the DataSus epidemiological databases of patients hospitalized for colorectal cancer within Brazil. **Results:** Between 2015 and 2023, 683,388 hospitalizations were recorded (422,100 colon and 261,288 rectosigmoid/anal canal), of which 50.7% were male, 53% white, 31.54% brown and 4.2% black. Most cases are from the southeast region and 19.7% are under the age of 50 years. The state of Espírito Santo has 1.87% of the Brazilian population and 3.54% of hospitalizations, the prevalence rate on the female sex was higher (50.1%) and the color/race distribution was predominantly brown (61%). Analyzing the years 2016 and 2023 showed an increase of 39% for colon cancer and 38% for rectosigmoid/anal canal cancer; an increase in the number of cases in individuals of black color/race (96% of hospitalizations); an increase in bowel cancer of 29.9% up to 49 years of age and 41.8% between 50 years and over. **Discussion:** The Brazilian data from DataSus do not corroborate with international studies regarding the increase in early colorectal cancer (under 50 years of age), but they do provide important information on color/race and epidemiological differences in the nation and the state of Espírito Santo. **Conclusion:** Colorectal cancer is a disease with a growing national burden that can be controlled through advances in prevention, early diagnosis and treatment. The epidemiological data from this study point to local differences that require further studies to be understood.

Keywords: Rectal Neoplasms; Bowel Cancer; Cólon Cancer; Epidemiology; Unified Health System (SUS).

¹ Residência Médica de Clínica Médica, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

mateusbcsilva3@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Mateus de Barros Carneiro Silva, 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:

11/9/2024

Aprovado:

11/10/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o uma das mais estudadas doenças oncológicas do planeta^{1,2,3,4,5}, sendo originado do acúmulo gradual ou intempestivo de mutações oncogênicas nas células tronco presentes no cólon e reto, com subsequente formação de criptas aberrantes, pólipos, adenomas e, por fim, carcinomas¹. A condição é frequentemente assintomática em estágios iniciais, com sintomas inespecíficos como mudança do padrão evacuatório, perda de peso e fadiga aparecendo mais tardiamente^{1,2}. Está intimamente relacionado ao estilo de vida ocidental, tendo como principais fatores de risco a obesidade, o sedentarismo, uma dieta rica em carne vermelha, alimentos processados, bebidas açucaradas e pobre em cálcio e vitamina D, a diabetes mellitus tipo II e dependências como o alcoolismo e o tabagismo^{1,3,4,5,6,7}. Com a progressão desses fatores de risco em diversas nações^{1,2,3,5}, o impacto desta morbidade na condição física, psiquiátrica e frequentemente financeira da população é cada vez mais relevante.

O câncer colorretal é o segundo câncer mais comum em mulheres e o terceiro em homens^{1,5}, sendo atribuído 10% das mortes por neoplasia no planeta^{1,3,4,7,8}. Ao avaliar individualmente as nações, existe uma dicotomia evidente: apesar de ser classicamente relacionada à idosos de países desenvolvidos, nestes a incidência da doença na faixa etária maior que 50 anos estabilizou ou mesmo reduziu^{2,7}, porém em pacientes pertencentes à parcela de baixa renda da população, grande parte da qual composta por etnias não-branca, houve aumento do câncer colorretal precoce (CCRP) nos indivíduos menores de 50 anos^{3,4,7}.

No Brasil a situação atual também é preocupante. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer colorretal é o segundo mais incidente e o terceiro que mais mata no país em ambos os sexos, num total de 45.630 novos casos em 2023 e 21.260 mortes em 2021⁹. No Espírito Santo, estado da região Sudeste do Brasil, não há estudos epidemiológicos do câncer colorretal. Considerando as alterações no padrão da doença no exterior e os possíveis impactos socioeconômicos relacionados à elas, esse

trabalho visa analisar as mudanças epidemiológicas nacionais e no estado do Espírito Santo, através da análise dos dados do DataSUS, sistema público do governo brasileiro onde são registrados as apenas as internações hospitalares pelo Sistema Único de Saúde (SUS), analisando através do Código Internacional de Doenças (CID) da enfermidade motivadora da busca da assistência e os dados epidemiológicos dos pacientes, com atenção especial nas informações de faixa etária e cor/raça.

MÉTODOS

Estudo epidemiológico observacional, descritivo e transversal com amostras constituídas por dados registrados no DataSus referentes aos pacientes internados nas unidades hospitalares de saúde pública no Brasil que apresentaram neoplasias, utilizando o CID 10^a edição (CID 10), com diagnóstico de neoplasia maligna de cólon (C 18.0 até C18.9) e Neoplasia de retossigmoide (C19), reto (C20) e ânus ou canal anal (C-21), esses últimos três agrupados no DataSUS como “Neoplasias de retossigmoide e canal anal”. Os dados disponíveis para consulta pública denominado “Neoplasia maligna do cólon”, provavelmente a maioria dos casos refere-se a adenocarcinoma de cólon. Enquanto o outro grupo denominado “Neoplasia maligna da junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal” não é possível separar as informações e deve haver dados de pacientes portadores de adenocarcinoma e de carcinoma espinocelular. No DataSus existe os registros a partir de 2015, sendo selecionados todos os dados dentre os anos 2015 até 2023 e analisando o número de internações por região, sexo, raça/etnia e faixa etária. Foi avaliado também, em separado, os dados do estado brasileiro onde a instituição dos autores pertence, que é o do Espírito Santo, na região Sudeste do Brasil. Os dados extraídos do DataSus foram gerados em tabelas do programa Excel; posteriormente foram agrupados e organizados em novas tabelas de Excel, com a soma final dos 2 grupos (“Neoplasia maligna do cólon” + “Neoplasia maligna da junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal”), sendo que os re-

sultados foram expressos em frequências. Como o ano de 2015 tinha vários estados brasileiros sem informação, optou-se por apresentar os dados contendo os casos destes anos apenas no número total e retirando o ano de 2015 na análise da evolução dos dados de internações.

RESULTADOS

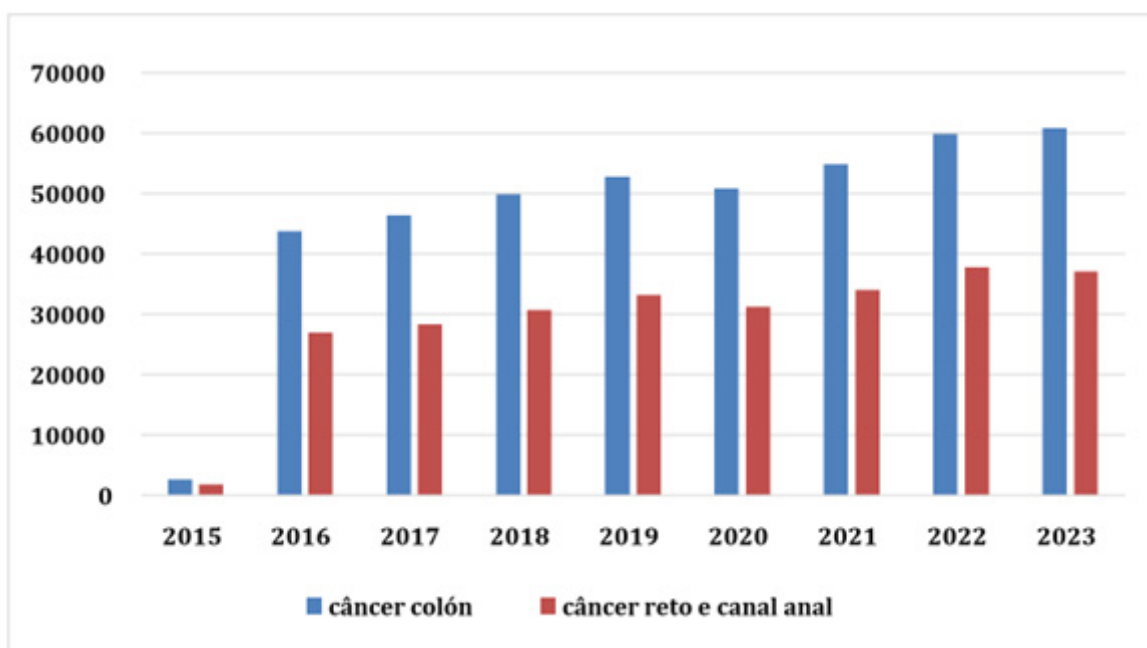
Quando somados os casos de internação clínicas e/ou cirúrgicas de câncer de cólon e câncer de retossigmoide + reto registrados no sistema SUS no Brasil entre os anos de 2015 e 2023 foram observadas de 683.388 internações, sendo 422.100 classificados com o “Neoplasia maligna do cólon” e 261.288 caso de “Neoplasia maligna da junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal”. No ano de 2015 existem poucos registros, porém em 2016 foram registrados 43.804 registros de câncer de cólon e em 2023 esse número subiu para 60.867 internações, representando um aumento de 39%, representando uma tendência de progressão. Houve um comportamento semelhante no câncer retossigmoide + canal anal, com registro de 26.923 casos em 2016 e 37.148 em 2023, representando acréscimo de 38%.

A Figura 1 mostra a distribuição das internações e pode ser observado o crescimento dos casos com o passar dos anos, exceto no ano de 2020, período da pandemia do COVID-19, onde as internações ficaram bloqueadas e o tratamento e diagnóstico de neoplasias foi impactada no Brasil e em várias partes do mundo.

A Tabela 1 mostra os principais dados epidemiológicos extraídos dos dados oficiais do governo brasileiro sobre as internações de pacientes com câncer colorretal no período analisado. No Espírito Santo somente temos os dados a partir de 2016, quando foram realizadas 23.758 internações de pacientes com câncer colorretal, significando 3,47% dos diagnósticos no Brasil¹⁰. Esse dado é relevante, considerando que em 2022, segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), o Brasil tem cerca de 208.000.000 habitantes e o Espírito Santo tem cerca de 3.800.000 pessoas, representando 1,87% da população brasileira^{10,11}.

A distribuição de idade dos pacientes com diagnóstico de câncer colorretal internados mostrou o predomínio dos pacientes entre 60 e 69 anos, porém um grande número pode ser observado em menores de 50 anos, principalmente entre pacientes de 40 a 49 anos, como pode ser observado na Figura 2.

FIGURA 1. Internações por de câncer de cólon e câncer de retossigmoide e canal anal no Sistema Único de Saúde do Brasil, 2015-2023



Fonte: Dados extraídos do DATASUS/TABNET em 06 de junho de 2024.

TABELA 1. Dados epidemiológicos de pacientes internados com câncer de colón e câncer de retossigmoide e canal anal no sistema público no Brasil e no Estado do Espírito Santo

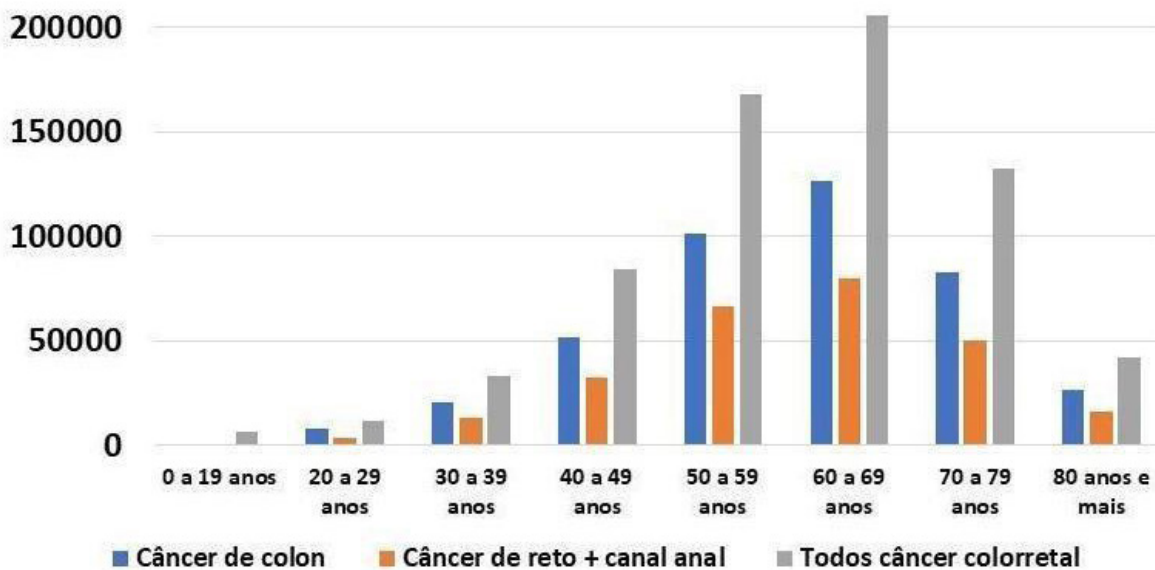
INTERNAÇÕES CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL 2015 -2023			
	Câncer de colón	Câncer de retossigmoide e canal anal	Total câncer colorretal
	N=422.100	N=261.288	N= 683.388
Sexo			
Masculino	209.679 (49,7%)	137.034 (52,4%)	346.713 (50,7%)
Feminino	212.421 (51,3%)	124.254 (47,8%)	336.675 (49,3%)
Cor/raça			
Branca	232.898 (55,12%)	133.860 (51,34%)	366.378 (53,64%)
Preta	16.908 (4,0%)	11.932 (4,5%)	28.840 (4,2%)
Parda	128.660 (30,4%)	86.714 (33,24%)	215.374 (31,54%)
Amarela	5.099 (1,25%)	3.017 (1,1%)	8.116 (1,2%)
Indígena	100 (0,03%)	65 (0,02%)	165 (0,02%)
Sem informação	38.435 (9,2%)	25.700 (9,8%)	64.135 (9,4%)
Regiões do Brasil			
Norte	8.058 (1,9%)	6.974 (2,6%)	15.032 (2,1%)
Nordeste	57.356 (13,5%)	41.311 (15,8%)	98.667 (14,4%)
Sudeste	189.630 (44,9%)	125.648 (48,0%)	315.278 (46,1%)
Sul	141.296 (33,4%)	73.152 (27,9%)	214.448 (31,8%)
Centro-Oeste	25.760 (6,3%)	14.203 (5,7%)	39.963 (5,6%)
Faixa etária			
Até 49 anos	86.176 (20,4%)	48.794 (18,6%)	134.970 (19,7%)
50 anos ou mais	335.924 (79,6%)	212.494 (81,4%)	548.418 (80,3%)
INTERNAÇÕES CÂNCER COLORRETAL NO ESPÍRITO SANTO 2016 -2023			
	Câncer de colón	Câncer de retossigmoide e canal anal	Total câncer colorretal
	N=14.970	N=8.788	N= 23.758
Sexo			
Masculino	7.580 (50,6%)	4.298 (48,9%)	11.878 (49,9%)
Feminino	7.390 (49,4%)	4.490 (51,1%)	11.880 (50,1%)
Cor/raça			
Branca	4.753 (31,7%)	2.486 (28,2%)	7.239 (30,4%)
Preta	612 (4,0%)	423 (4,8%)	1035 (4,3%)
Parda	8.898 (59,4%)	5.598 (63,7%)	14.496 (61,0%)
Amarela	55 (0,3%)	32 (0,3%)	87 (0,3%)
Indígena	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sem informação	652 (4,6%)	249 (3,0%)	901 (4%)
Faixa etária			
Até 49 anos	2.634 (17,5%)	1.906 (21,6%)	4.540 (19,1%)
50 anos ou mais	12.336 (82,4%)	6.882 (78,3%)	19.218 (80,8%)

Fonte: Dados extraídos do DATASUS/TABNET em 06 de junho de 2024.

Na avaliação da evolução dos dados no período de 2016 até 2023, pode ser observado que a variável cor/raça apresentou diferença entre as duas apresentações do câncer colorretal, apresentando nítida prevalência de pacientes da cor/raça branca, com pequeno número de pacientes da cor preta nos

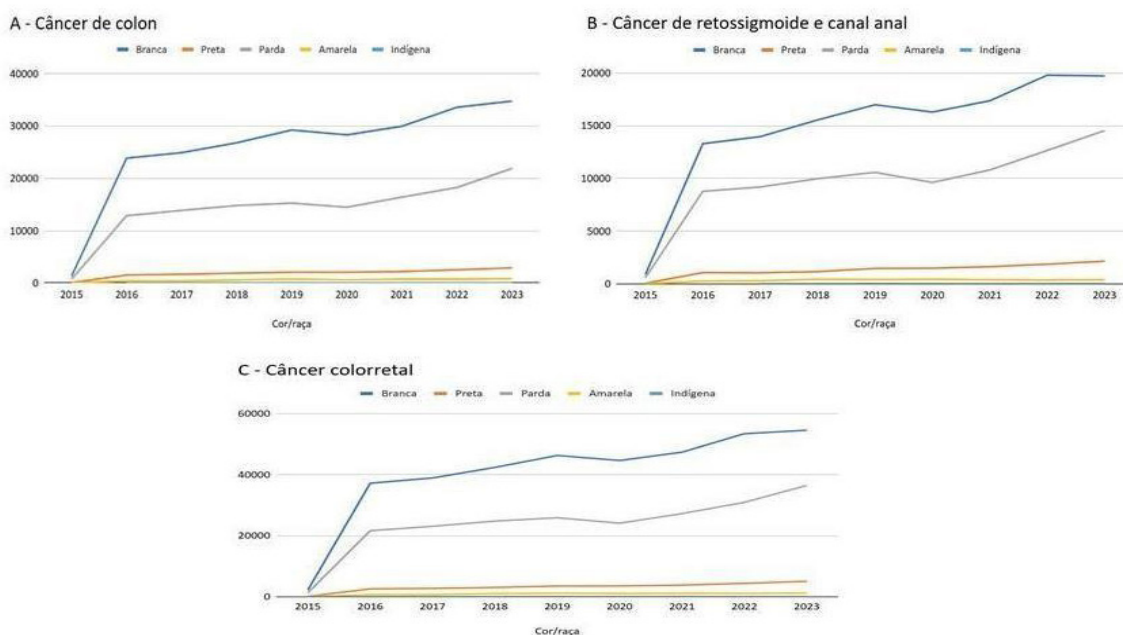
indivíduos com câncer de cólon, que divergiu no câncer de retossigmoide + canal anal, onde a maior frequência foi de preta e indígenas (Figura 3). Para análise em separado foi construída a Tabelas 2, na qual foi calculado o aumento em percentual (%), como pode ser observado a seguir.

FIGURA 2. Distribuição das faixas etárias de pacientes com internação por câncer de cólon e câncer de retossigmoide e canal anal no sistema público do Brasil, nos períodos de 2015 a 2023



Fonte: Dados extraídos do DATASUS/TABNET em 06 de junho de 2024.

FIGURA 3. Distribuição das informações sobre cor/raça dos pacientes com internação por câncer de cólon e câncer de retossigmoide e canal anal no sistema público do Brasil, nos períodos de 2015 a 2023, onde A se representa pacientes com câncer de cólon (CID 10: C-18), em B pacientes com neoplasia maligna de retossigmoide + canal anal ((CID 10: C20) e em C, representa a soma de A+B



Fonte: Dados extraídos do DATASUS/TABNET em 06 de junho de 2024.

TABELA 2. Dados epidemiológicos de pacientes internados com câncer de cólon e câncer de retossigmoide e canal anal no sistema público do Brasil, com foco na variação percentual dos valores no ano de 2016 e 2023

VARIÁVEIS	Câncer de cólon		Câncer de cólon		Câncer de reto-sigmoide e canal anal		Câncer de reto-sigmoide e canal anal		Câncer colorretal		Câncer colorretal	
	2016	2023	2016-2023	Variação %	2016	2023	2016-2023	Variação %	2016	2023	2016-2023	Variação %
	N=43.804	N=60.867			N=26.923	N=37.148			N=70.727	N=98.015		
SEXO												
Masc	21.878	30.247	38%		13.868	19.718	59%		35.746	49.965	40%	
Fem	21.926	30.620	40%		13.055	17.430	36%		34.981	48.050	37%	
IDADE (ANOS)												
<50	10.377	10.941	5%		5.332	6.518	22%		15.709	17.459	11%	
≥50	33.427	49.926	49%		21.591	30.630	42%		55.018	80.556	46%	
REGIÃO												
N	961	1.103	15%		730	1.089	49%		1.691	2.192	30%	
NE	5.863	8.190	40%		4.470	5.761	29%		10.333	13.951	35%	
SE	20.168	27.245	35%		13.471	17.532	30%		33.639	44.777	33%	
S	14.180	20.202	42%		6.641	10.572	59%		20.821	30.774	48%	
CO	2.632	4.127	57%		1.611	2.194	36%		4.243	6.321	49%	
COR/RAÇA												
Branca	23.873	34.788	47%		13.296	19.727	48%		37.169	54.515	47%	
Preta	1.515	2.903	92%		1.068	2.158	102%		2.583	5.061	96%	
Parda	12.866	21.904	70%		8.775	14.544	66%		21.641	36.448	68%	
Amar	424	821	94%		277	390	41%		701	1.211	73%	
Índig	11	13	18%		-	14	40%		11	27	147%	
Sem dado	5.115	438	-91%		3.507	315	-91%		8.622	753	-91%	

%; percentual; Masc: masculino; Fem: feminino; N: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; S: Sul; CO: Centro-Oeste; Amar: amarelo; indig: indígena. Fonte: Dados extraídos do DATASUS/TABNET em 06 de junho de 2024.

A partir dela se percebe um incremento de 46% no número de casos de câncer colorretal na população maior que 50, enquanto na população até 49 anos apresentou aumento de 11%, menor do que a população acima de 50 anos, porém ainda relevante. Mais significativo, porém, foi o aumento expressivo do número de internações pela neoplasia colorretal na população preta, com acréscimos de 96% em oposição ao de 47% na população branca. Já no Espírito Santo, indivíduos identificados como da cor/raça branca tiveram uma diferença de 35% entre 2016 e 2023 (743 aumentou para 1.101 internações), enquanto aqueles que se identificaram como pretos aumentaram de 51 para 2013 por ano (318% de aumento). Esses e outros dados referentes à evolução da enfermidade sob a luz de diferentes aspectos epidemiológicos também são apresentados na Tabela 2.

DISCUSSÃO

As mudanças nos padrões de vida e na medicina em geral tiveram impacto na epidemiologia de muitas doenças, o câncer colorretal não sendo exceção. Os dados do sistema público brasileiro mostram aumento de internações nos anos e também evidencia que esse aumento foi principalmente na população maior de 50 anos no Brasil. Esses dados são contrários aos padrões relatados nos estudos internacionais, deixado evidente uma sombria realidade: Não apenas os casos na população jovem, os quais são 95% são esporádicos^{3,4,7}, estão aumentando, como também houve falha considerável na tarefa de estabilizar o crescimento dessa neoplasia na população adulta/idosa nacional³, podendo apontar falha nos mecanismos públicos das medidas de prevenção, havendo grande chance de nas próximas décadas o Brasil e outros países subdesenvolvidos⁴ abrigarem a maior parte dos casos da doença.

Por outro lado, a análise demonstra o aumento no número de casos nas minorias étnicas encontrado pelos estudos estrangeiros^{3,6}, principalmente em afrodescendentes⁶, os quais tendem a apresentar a condição em estados mais avançados, apresentaram maior mortalidade e menor tempo livre

de doença após o tratamento^{3,6}. Os trabalhos estudados apontaram uma relação direta entre a mais precária situação socioeconômica dessa parcela da população, com menor acesso a planos de saúde, ambientes que estimulem hábitos saudáveis⁵ e menor entendimento sobre a enfermidade e a importância da aderência ao rastreamento^{3,5,6}. Apesar da população preta e parda, essa última apresentou maior aumento do número de casos no Espírito Santo, serem mais sujeitas à pobreza e baixa renda¹², esse trabalho não avaliou a relação da raça/etnia com aspectos relacionados ao prognóstico da doença da doença ou a renda média dos pacientes, logo generalizar esses resultados pode levar a equívocos. Vale lembrar também que no Brasil, principalmente na última década, houve uma maior conscientização do racismo estrutural, o que pode ser uma provável explicação para parte do aumento expressivo de registro de indivíduos de cor/raça preta.

No que tange à abordagem da condição neoplásica, tornou-se importante diferenciar os casos de CCRP dos cânceres colorretal clássico (CCRC). Em primeiro lugar, a natureza mais agressiva do tumor precoce, pela maior presença de oncogenes como o MMR, MUTYH, KRAS e os recém descobertos SFRP4 e COMP^{3,4,7}, além da baixa suspeição médica e retardo na busca de assistência pelos pacientes^{4,7}, fazem com que o diagnóstico se revele frequentemente nos estágios III e IV^{3,7}, limitando a utilização de técnicas endoscópicas, atualmente preferíveis em tumores T1 mesmo na invasão da submucosa¹, e aumentando o potencial mórbido das cirurgias ressectivas apesar dos avanços dos métodos laparoscópicos e da robótica nos tumores colônicos e retais, ainda que essas tecnologias necessitam de estudos¹.

Em terceiro lugar, o CCRP desenvolve-se com mais frequência no lado esquerdo do cólon^{3,4,7}. Apesar desse padrão precipitar emergências obstrutivas^{2,4}, ele também favorece o uso da retossigmoidoscopia flexível para diagnóstico precoce da doença, um exame não só menos custoso e desconfortável para o paciente, como também comprovadamente capaz de reduzir a mortalidade da doença em até 36%⁴, havendo sugestões de realizá-la de 5 em 5 anos^{4,5,8} a partir dos 40 anos³.

Ainda em relação ao rastreamento do câncer colorretal, de forma geral, é atualmente indicado entre a idade de 45/50 até os 75 anos^{4,5,8} com as seguintes técnicas: Colonoscopia de 10 em 10 anos, retossigmoidoscopia de 5 em 5 anos, sangue oculto anual, o teste imunológico fecal (TIF) de anual ou bienal e o DNA fecal multialvo anual, bienal ou trienal^{4,5}. Todos os métodos mostraram redução da mortalidade pela doença, com a colonoscopia permanecendo o padrão ouro um decréscimo de 85%⁴. Apesar disso, os exames fecais têm ganhado destaque por sua associação não apenas com o câncer em questão, sendo capaz de detectar o sangramento intestinal indolor das lesões até 3 anos antes do surgimento de sintomas⁷, mas também com outras condições pró inflamatórias como neoplasias gástricas e pancreáticas além de doenças cardiovasculares, havendo possibilidade de usar o teste para avaliação geral da saúde do indivíduo⁸.

É preciso também considerar as consequências do diagnóstico para além da saúde física dos enfermos. Por se infringir em pessoas ainda em atividade a condição leva a um prejuízo considerável não apenas da qualidade de vida, mas também da capacidade de gerar renda para sustentar a si próprios e seus dependentes, criando a chamada toxicidade financeira^{4,7}, especialmente nas populações menos favorecidas⁶. Esse fenômeno, acompanhado das dificuldades reprodutivas que frequentemente acompanham o tratamento, dificultam o paciente de atingir seus projetos de vida, levando ao desenvolvimento de problemas psiquiátricos como ansiedade e depressão e consequente má aderência ao tratamento^{4,6}.

Esse trabalho tem limitações importantes, por se tratar de dados secundários, não sendo possível reavaliar dados que possam ser discordantes, além de registrar apenas pacientes internados no sistema público de saúde, não estando representados nestes grupos os pacientes da saúde suplementar e aqueles de diagnóstico ambulatorial, também não podendo ser avaliado o número de internações em que cada paciente foi submetido. Dados de cor/raça atualmente devem ser registrados com autodeclaração individual, porém nos dados apresentados não pode ser definido qual metodologia foi utilizada.

Não há nos dados o registro o CID-10, dessa maneira não se pode agrupar as neoplasias, com a finalidade de verificar diferenças de apresentação clínica, incluindo probabilidade de diferenças histológicas.

CONCLUSÃO

O câncer colorretal é uma condição que promete permanecer um grande peso tanto para os pacientes afligidos, quanto para os diferentes sistemas de saúde mundiais, o SUS não sendo exceção. O extenso conhecimento da fisiopatologia da doença, a capacidade de intervir diretamente em uma grande porção de seus fatores de risco e os avanços técnico-científicos no diagnóstico e tratamento fornecem a capacidade para reduzir o ônus da doença. A importância da prevenção primária, desenvolvendo bons hábitos de alimentação e atividades físicas e a melhora das condições sócio econômicas; a prevenção secundária, com expansão do uso da retossigmoidoscopia flexível e do FIT, preferencialmente associados à colonoscopia, para população acima de 45 anos e também a população jovem, a melhoria da qualidade das técnicas de quimioterapia direcionadas contra alvos genéticos e confecção de normativas orientado o tratamento do CCRP são primordiais para redução de complicações na prevenção terciária. Além disso, a melhoria das condições de vida da parcela menos favorecida da população, incluindo melhoria da renda e do nível médio de educação, é essencial para assegurar aderência ao rastreamento e tratamento. Mais estudos brasileiros são necessários para compreender as diferenças de idade e de cor/raça apontadas nesse trabalho em comparação aos estudos internacionais.

REFERÊNCIAS

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal Cancer. *The Lancet* [Internet]. 2019 Oct;394(10207):1467–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631858/>
2. Mahmoud NN. Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2022 Apr;31(2):127–41.

3. Nfonsam V, Wusterbarth E, Gong A, Vij P. Early-Onset Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2022 Apr;31(2):143–55.
4. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraiya Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*. 2021 Jun 21;22(9):998–1009.
5. Chan P, Ngu J, Poh Z, Soetikno R. Colorectal cancer screening. *Singapore Medical Journal*. 2017 Jan;58(1):24–8
6. Primm KM, Andrea Joyce Malabay, Curry T, Chang S. Who, where, when: Colorectal cancer disparities by race and ethnicity, subsite, and stage. *Cancer medicine*. 2023 May 22;12(13):14767-80.
7. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology*. 2018 Dec 22;13(2):109–31.
8. Eng C, Jácome AA, Agarwal R, Hayat MH, Byndloss MX, Holowatyj AN, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *The Lancet Oncology*. 2022 Jan;
9. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
10. IBGE. Panorama do Censo 2022 [Internet]. Panorama do Censo 2022. 2022. Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>
11. Resenha Estrutural População, Crescimento, Densidade Demográfica e Domicílios: Um Panorama do Espírito Santo e o Contexto Nacional [Internet]. Available from: https://ijsn.es.gov.br/Media/IJSN/PublicacoesAnexos/resenhas_pdf/IJSN_2023-Resenha_Estrutural_Um%20Panorama%20do%20ES%20e%20o%20contexto%20nacional_EDIT.pdf.
12. Blog sobre pobreza: Blog - Como Superar a Extrema Pobreza No Brasil [Internet]. pontesocial.org.br. [cited 2024 Jul 21]. Available from: https://pontesocial.org.br/post-como-superar-a-extremapobreza?gad_source=1&gclid=CjwKCAjw4_K0BhBsEiwAfVVZ__yo1vBd6CBIXjncIAHOZVVEW6SLg5H-H5KSj3S1k2rc-lMdj0Ka6RoCgPIQAvD_BwE.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Alameda Dr. Carlito Von Schilgen, 145, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29055-430.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

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

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Epidemiologia em um ano de internações em enfermaria de gastroenterologia em hospital de referência

Epidemiology in one year of hospitalizations in a gastroenterology ward at a referral hospital

Sthefany Maria Viana Ferreira¹, Izabelle Venturini Signorelli², Luciana Lofêgo Gonçalves², João Vitor Leitão Antonucci³, Maria da Penha Zago-Gomes²

¹Residência Médica de Gastroenterologia, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

²Departamento de Clínica Médica, Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

³Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:
sthefanyferreira@outlook.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Sthefany Maria Viana Ferreira, Izabelle Venturini Signorelli, Luciana Lofêgo Gonçalves, João Vitor Leitão Antonucci, 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:
24/10/2024

Aprovado:
22/11/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: Doenças gastrointestinais são prevalentes no Brasil e necessitam de atendimento de alta complexidade. **Objetivos:** Avaliar dados de internação hospitalar em Gastroenterologia de hospital terciário do sistema de saúde pública, na região Sudeste do Brasil. **Métodos:** Trabalho retrospectivo transversal em 335 internações de 282 pacientes, no período de 01/04/21 a 31/03/22. **Resultados:** Média de idade: 55,8 anos, 67% homens, internados em média $14,5 \pm 14,8$ dias (mediana:10). Principal diagnóstico foi cirrose hepática descompensada (51,8%), seguido das doenças pancreáticas (11,9%) e doenças inflamatórias intestinais (8,9%). Alcoolismo estava presente em 37,9% dos pacientes. Infecção hospitalar: 24,8%, disfunção renal: 27,8%. Cirrose foi fator de risco para o desenvolvimento de disfunção renal ($p < 0,001$) e óbito ocorreu em 30 pacientes (9%). **Conclusão:** Nas doenças gastroenterológicas com internação hospitalar a cirrose descompensada foi a doença mais frequente e alcoolismo foi o principal fator de risco prevenível. Pacientes tiveram alto risco de infecção e disfunção renal. Atendimento integral com equipes treinadas em tomada de decisões rápidas pode evitar e tratar precocemente infecções e disfunções renais, com uso racional de recursos públicos.

Palavras-chave: Fatores de risco. Gastroenterologia. Cirrose hepática. Infecção hospitalar. Hospitalização.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal diseases are prevalent in Brazil and require highly complex care. **Objectives:** To evaluate gastroenterology hospital admission data at a tertiary hospital of the public health system in the Southeast region of Brazil. **Methods:** Cross-sectional retrospective study of 335 hospitalizations of 282 patients, from 4/1/21 to 3/31/22. **Results:** Mean age: 55.8 years, 67% men, hospitalized for an average of 14.5 ± 14.8 days (median: 10). The main diagnosis was decompensated liver cirrhosis (51.8%), followed by pancreatic diseases (11.9%) and inflammatory bowel diseases (8.9%). Alcoholism was present in 37.9% of the patients. Nosocomial infection: 24.8%, renal dysfunction: 27.8%. Cirrhosis was a risk factor for the development of renal dysfunction ($p < 0.001$) and death occurred in 30 patients (9%). **Conclusion:** In gastroenterological diseases with hospitalization, decompensated cirrhosis was the most frequent disease and alcoholism was the main preventable risk factor. Patients had a high risk of infection and renal dysfunction. Comprehensive care with teams trained in making quick decisions can prevent and treat early infections and kidney dysfunctions, with rational use of public resources.

Keywords: Risk Factors. Gastroenterology. Liver Cirrhosis. Hospital infection. Hospitalization.

INTRODUÇÃO

Doenças gastrointestinais e hepáticas são prevalentes no Brasil e no mundo, contribuindo para grande utilização dos serviços de saúde, necessitando de atendimento de alta complexidade, gerando com isso alto custo. A Organização Mundial da Saúde registrou, em 2019 68.728 mortes ocorridas no Brasil por doenças gastrointestinais¹. Nguyen NH e cols 2018, demonstraram que sejam gastos anualmente 103 bilhões de dólares no manejo das doenças gastrointestinais e das doenças hepáticas crônicas nos Estados Unidos da América, dos quais 62% são atribuídos às internações e 20% aos atendimentos ambulatoriais². A prevalência e mortalidade relacionadas às doenças gastrointestinais, pancreáticas e hepáticas tem se alterado ao longo dos anos, como consequência do envelhecimento da população e avanços no manejo das doenças gastrointestinais e hepáticas incluindo, por exemplo, novas opções terapêuticas curativas para tratamento da Hepatite C³. Loyola e cols, em 2004, avaliando dados do sistema de saúde brasileiro, registraram 12.227.465 internações hospitalares no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2001. Observaram que idosos, que representavam 8,5% da população geral naquele ano, responderam por 18,3% das hospitalizações. Os dados referentes ao diagnóstico principal das internações hospitalares (segundo capítulo da CID 10) mostraram que os motivos que levaram as pessoas a serem internadas diferem entre idosos (60+ anos) os mais jovens e os adultos (20-59 anos), sendo que as doenças do aparelho digestivo foram responsáveis por 9,7% das internações entre os idosos e 15,3% entre jovens e adultos⁴. Consultando as Informações de Saúde (TABNET) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS), analisando os dados de internações em Clínica Médica nas unidades terciárias do Brasil que atendem SUS, entre abril de 2021 a março de 2022, observa-se que foram aprovadas 146.177 AIH (Autorização de Internação Hospitalar), sendo que no estado do Espírito Santo, nesse mesmo período, foram aprovadas 4.023 AIH, dessas 335 (8,32%) foram no serviço de Gastroenterologia do atual trabalho, que não é a única unidade

no estado a atender pacientes de gastroenterologia ou hepatologia, podendo se compreender a magnitude do atendimento desses pacientes no Brasil⁵.

Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes internados em cada unidade hospitalar se torna de real importância na medida em que nos permite conhecer de forma mais clara e objetiva o indivíduo que necessita do atendimento especializado em gastroenterologia, podendo colaborar na elaboração de novas e melhores estratégias na condução dos casos, considerando principalmente que esses pacientes são de alta complexidade, além de propor mudanças que possam proporcionar economia no cuidado em saúde. O objetivo desse trabalho é avaliar os dados de internação em uma unidade de atendimento em um hospital terciário de pacientes com doenças gastroenterológicas no sistema de saúde pública na região sudeste do Brasil.

Ressalta-se que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o número CAAE: 63287722.0.0000.5071.

MÉTODOS

Trabalho retrospectivo transversal em que foram avaliados dados de prontuários de 335 internações, em 282 pacientes, na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), na Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil, no período de 01/04/21 a 31/03/22. Foram avaliados dados demográficos dos pacientes como idade, sexo, cor e município de residência. As datas das internações hospitalares foram registradas e também as datas do desfecho de cada internação (alta, óbito, transferência para outra especialidade, transferência para outro hospital ou evasão) para posterior análise de tempo de permanência hospitalar e desfecho de cada uma das internações ocorridas no período. Foram anotados os principais diagnósticos. O diagnóstico de cirrose hepática foi realizado utilizando dados clínicos, laboratoriais e de imagem (ultrassonografia, tomografia ou ressonância de abdome e endoscopia digestiva alta). O uso abusivo do álcool foi definido como ingestão maior que 60 gramas de etanol por dia para homens e mais de 30

gramas por dia para mulheres, por período mínimo de 10 anos. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B foi diagnosticada quando HBsAg era positivo e a infecção pelo vírus da hepatite C, quando anti-HCV positivo em associação com carga viral positiva, realizada utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) identificando o RNA (ácido ribonucleico) do vírus da Hepatite C. Cirrose secundária a esteatose-hepatite não alcoólica foi diagnosticada na presença de síndrome metabólica após excluir alcoolismo, Hepatite B, Hepatite C e outras possíveis causas de doença hepática crônica. Para o diagnóstico de doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) foram utilizados dados clínicos, de imagem (enterotomografia/enteroressonância e colonoscopia), além de achados histológicos. Para o diagnóstico de pancreatite aguda foram utilizados dados clínicos (dor abdominal característica) associados a aumento de amilase e/ou lipase 3 vezes acima do valor de referência e, quando necessário para a confirmação diagnóstica, exame de imagem abdominal. Para o diagnóstico de pancreatite crônica foram utilizados dados clínicos e de imagem com achados típicos de pancreatite crônica (calcificação pancreática e/ou dilatação de ductos pancreáticos) ou dosagem de elastase fecal. Para avaliação de disfunção renal foi utilizado um dos seguintes parâmetros: aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dl dentro de 48 horas; aumento da creatinina sérica maior ou igual a 1,5 vezes a creatinina basal dos últimos 07 dias ou volume urinário menor ou igual a 0,5 ml/Kg/hora dentro de 6 horas⁶. Também foram incluídos como portadores de disfunção renal os pacientes portadores de doença renal crônica. Foram consideradas infecções que aconteceram durante a internação hospitalar, todas as infecções ocorridas após 48 horas de internação hospitalar.

Para análise estatística foi utilizado o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 26.0 IBM, Chicago, IL, USA). As frequências foram comparadas pelo teste qui quadrado ou teste exato de Fisher. Para análise de variáveis contínuas foram usados média e mediana e a comparação de médias foi realizada pelo teste de ANOVA. O p valor menor do que 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Durante o período de ano avaliado, foram realizadas 335 internações de 282 pacientes na enfermaria de gastroenterologia do hospital, sendo que em 38 pacientes houve 2 internações, 10 pacientes 3 internações, 3 pacientes 4 internações e 1 paciente internou 6 vezes. Os dados demográficos e epidemiológicos, assim como os principais diagnósticos estão demonstrados na Tabela 1.

TABELA 1. Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos

VARIÁVEIS	N	%
Idade (anos)		
Média	55,82 ±14,48	
Mínimo	18 anos	
Máximo	93 anos	
Mediana	57 anos	
Sexo		
Masculino	189	67%
Feminino	93	33%
Cor		
Parda	195	72.5%
Branca	54	20.1%
Negra	18	6.7%
Amarela	2	0.7%
Não informado	9	
Principais Diagnósticos		
Cirrose Hepática	146	51,8%
Doença Inflamatória Intestinal	25	8,9%
Pancreatite Aguda	20	7,1%
Pancreatite Crônica	06	2,1%
Neoplasias	22	7,8%
Hemorragia Digestiva não Varicosa	10	3,5%
Outras doenças do fígado	21	7,4%
Outras doenças do pâncreas	09	3,2%
Outras doenças do intestino	06	2,1%
Doenças das vias biliares	07	2,5%
Outras doenças	31	11%

* Alguns pacientes apresentavam mais de um diagnóstico. Fonte: Dados obtidos dos 282 pacientes que estiveram internados na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Espírito Santo, Brasil, entre 01 de abril de 2021 a 31 de março de 2022.

Dentre os 282 pacientes a principal causa da internação foi a descompensação da cirrose hepática (146/282 – 51,8%). A média de idade da cirrose foi maior do que as demais causas, sendo respectivamente 58,6 anos (erro padrão $\pm 11,88$) para pacientes portadores de cirrose e 52,2 anos (erro padrão $\pm 15,84$) para as demais causas, com significância pelo teste de ANOVA, com $p < 0,001$.

Foram avaliados os principais fatores de risco para as doenças gastroenterológicas, sendo observado que o álcool foi o principal fator prevenível, sendo encontrado em 107/282 pacientes (37,9%), podendo estar associado ou não a outros fatores. Colangite biliar primária, Síndrome de Budd-Chiari e Doença de Wilson foram observados em

apenas 1 caso cada, durante o período avaliado. Três casos foram internados devido a descompensação da cirrose cuja etiologia eram alterações cardiogênicas. Na Tabela 2 demonstramos a frequência dos fatores de risco encontrados para as doenças gastroenterológicas.

Nas 335 internações hospitalares, 83 pacientes (24,8%) desenvolveram infecção hospitalar durante o período de internação sendo que 25/335 pacientes (7,5%) desenvolveram infecção do trato urinário (ITU), representando 30,1% das infecções hospitalares. Infecção de corrente sanguínea ocorreu em 11/335 casos (3,3%), representando 13,3% das infecções; pneumonia nosocomial em 9/335 casos (2,7%) representando 10,8% das infecções hospitalares; peritonite bacteriana espontânea nosocomial ocorreu em 8 dos 188 pacientes cirróticos representando 2,4% do total das infecções. Infecção pelo SARS-Cov-2 ocorreu em 7 pacientes, colite pseudomembranosa em 3 casos e 20 outros sítios de infecção foram encontrados.

A Tabela 3 apresenta como foi a distribuição de frequência de infecções hospitalares nos grupos de pacientes cirróticos, comparados com o grupo de pacientes com doença inflamatória intestinal.

A disfunção renal ocorreu em 93/335 internações, correspondendo a 27,8% dos casos. Os fatores de riscos e as situações clínicas foram comparados entre pacientes com e sem disfunção renal, com o objetivo de avaliar prováveis fatores preditores. Também

TABELA 2. Principais fatores de risco para doenças gastroenterológicas

VARIÁVEIS	N	%
Álcool	107	37,9%
Esteatohepatite não alcoólica	27	9,6%
Vírus da Hepatite B	15	5,3%
Vírus da Hepatite C	14	5,0%
Hepatite auto-imune	3	1,1%
Pancreatite aguda biliar	10	3,54%
Hipertrigliceridemia	3	1,06%

Fonte: Dados obtidos dos 282 pacientes que estiveram internados na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Espírito Santo, Brasil, entre 01 de abril de 2021 a 31 de março de 2022.

TABELA 3. Percentual e principais sítios de infecção nosocomial entre os pacientes cirróticos e pacientes com doença inflamatória intestinal

Infecção Nosocomial	Total de pacientes	Cirrose Hepática	DII
Sim	83 (24,8%)	53 (28,2%)	14 (40%)
Não	252 (75,2%)	135 (71,8%)	21 (60%)
ITU	25 (7,5%)	18 (35,3%)	0
Corrente sanguínea	11 (3,3%)	5 (9,8%)	4 (11,4%)
PMN	9 (2,7%)	7 (3,7%)	0
PBE	8 (2,4%)	8 (15,7%)	0
SARS-Cov-2	7 (2,1%)	5 (9,8%)	0
Colite pseudomembranosa	3 (0,9%)	0	2 (5,7%)
Outras	19 (5,7%)	7 (13,7%)	8 (22,9%)

* DII: doença inflamatória intestinal; ITU: infecção do trato urinário; PMN: pneumonia; PBE: peritonite bacteriana espontânea. Fonte: Dados obtidos dos 282 pacientes que estiveram internados na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Espírito Santo, Brasil, entre 01 de abril de 2021 a 31 de março de 2022.

foi analisada os desfechos. Considera-se que um paciente pode apresentar mais de um fator de risco ou situação clínica, podendo elas serem dependentes, como por exemplo ser cirrótico podendo também ser alcoolista e ter havido necessidade de ser transferido a uma UTI (Unidade de terapia intensiva). A Tabela 4 representa os achados epidemiológicos, demonstrando que a disfunção renal foi significativamente maior em pacientes cirróticos, alcoolistas e com infecção hospitalar. Também foi observado que pacientes com disfunção renal necessitaram ser transferidos mais para a UTI e evoluíram mais para

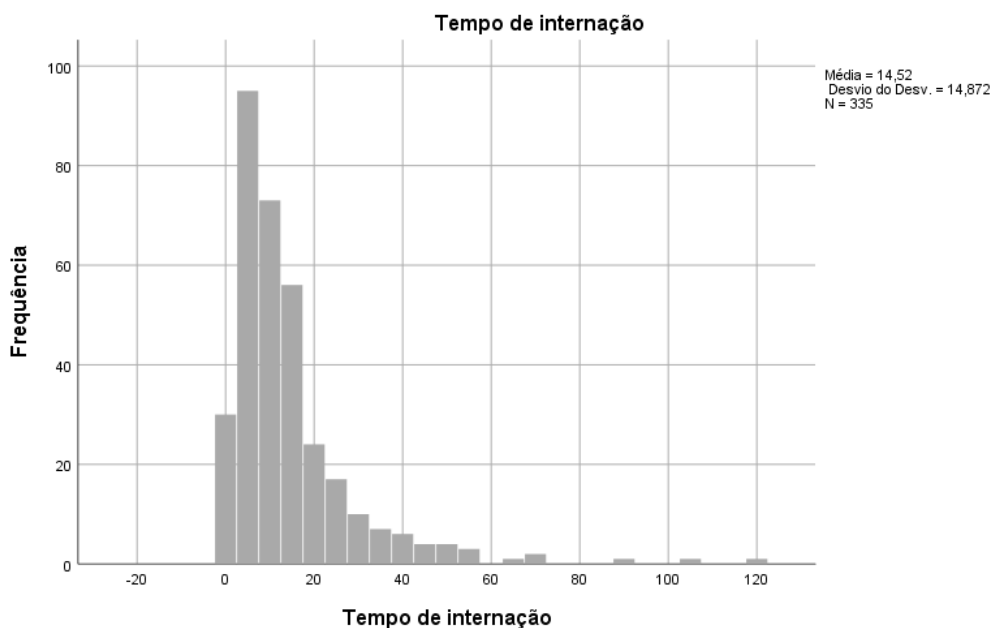
óbito. Não houve diferença estatística na disfunção renal em pacientes com pancreatite aguda, hepatite alcoólica e doença inflamatória intestinal.

A média de permanência hospitalar foi de 14,52 dias (desvio padrão $\pm 14,872$) com mediana de 10 dias, sendo que 1 paciente teve alta no mesmo dia da internação hospitalar e o maior tempo de internação foi de 120 dias. Setenta e cinco por cento dos pacientes internados receberam alta em até 17 dias. A Figura 1 demonstra a distribuição da frequência do tempo de internação dos pacientes que estiveram internados na enfermaria de gastroenterologia.

TABELA 4. Situações clínicas, fatores de risco e desfecho em pacientes com disfunção renal

Situação clínica ou fatores de risco	Disfunção Renal (DR)	%	P valor
Cirrose Hepática			
DR Sim	188/335		
	77	40,95	
DR Não	111	59,05	< 0,001
Álcool			
DR Sim	132/335		
	49	37,12	
DR Não	83	62,88	0,002
Hepatite Alcoólica			
DR Sim	30/335		
	10	33,33	
DR Não	20	66,67	0,77
DII			
DR Sim	25/335		
	1	2,85	
DR Não	24	97,15	0,99
Pancreatite Aguda			
DR Sim	20/335		
	0	0	
DR Não	20	100	0,99
Infecção			
DR Sim	85/335		
	39	45,88	
DR Não	46	54,12	< 0,001
UTI			
DR Sim	37/335		
	22	59,45	
DR Não	15	40,55	< 0,001
Alta Hospitalar			
DR Sim	252/335		
	55	21,82	
DR Não	197	78,18	< 0,001
Óbito			
DR Sim	30/335		
	20	66,67	
DR Não	10	33,33	< 0,001

* p: qui-quadrado; DR: Disfunção renal; DII: Doença inflamatória intestinal; UTI: Unidade de terapia intensiva. Fonte: Dados obtidos em 335 internações na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Espírito Santo, Brasil, entre 01 de abril de 2021 a 31 de março de 2022.

FIGURA 1. Tempo de internação hospitalar

Fonte: Dados obtidos de 335 internações na Enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Espírito Santo, Brasil, entre 01 de abril de 2021 a 31 de março de 2022.

Ao avaliar a permanência hospitalar dos pacientes cirróticos, que foi a causa mais frequente de internação hospitalar, comparando com os pacientes com doença inflamatória intestinal, observamos que não houve diferença estatística entre os grupos, sendo que a cirrose apresentou mediana de 10 dias de internação, com média de $13,67 \pm 14,95$ dias e a doença inflamatória intestinal mediana de 11 dias e média de $15,6 \pm 14,75$ dias. Na comparação das médias o valor de $p = 0,238$. Em relação ao desfecho das 335 internações hospitalares, 75,2% receberam alta hospitalar com melhora clínica e acompanhamento ambulatorial, 30 (9%) evoluíram a óbito e os demais foram transferidos para outra especialidade (35) ou outro hospital (15) e 3 evadiram.

DISCUSSÃO

Dentre as doenças do trato gastrointestinal as que mais demandam internações hospitalares são as complicações da doença hepática crônica, complicações das doenças inflamatórias intestinais e a pancreatite aguda⁷. No presente estudo, dos 282 pacientes que estiveram internados no período ava-

liado, 146 (51,8%) eram portadores de cirrose hepática, 25 (8,9%) portadores de doença inflamatória intestinal e 20 pacientes (7,1%) diagnóstico de pancreatite aguda. Dentre os principais fatores de risco para doença hepática crônica o álcool, foi o fator mais importante representando 37,9% dos casos seguido da doença hepática crônica secundária a esteatohepatite não alcoólica, 9,6% dos casos. O uso abusivo do álcool continua sendo a maior causa de doença hepática avançada e causa de hospitalizações relacionadas por doenças do fígado e mortes no mundo. Globalmente, o álcool é causa de 50% de todas as mortes devido a cirrose hepática⁹. Cirrose hepática descompensada com ascite, icterícia, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal ou hemorragia digestiva alta varicosa é causa frequente de internação hospitalar e como tipicamente são pacientes graves e complexos, podem demandar internações hospitalares prolongadas e com elevada mortalidade intra-hospitalar (10-20%)⁷. Dos pacientes cirróticos internados durante o período avaliado o tempo médio de permanência hospitalar foi de 13,67 dias sendo muito parecido com o tempo médio das outras causas de internação que foi de 15,6 dias ($p = 0,238$).

Mesmo com os avanços nas modalidades terapêuticas, especialmente com a terapia biológica, o número de internações hospitalares relacionadas a complicações das doenças inflamatórias intestinais permaneceu elevado entre 2003-2013. Muitos pacientes com doença inflamatória intestinal são tratados em caráter ambulatorial, porém poderão necessitar de internação hospitalar por complicações da doença ou resposta inadequada à terapia proposta⁸. Em nosso estudo, o percentual de pacientes internados com complicações relacionadas às doenças inflamatórias intestinais foi de 8,9% sendo este o segundo principal motivo de internações na enfermaria de Gastroenterologia.

Infecções relacionadas aos cuidados de saúde causam cerca de 40.000 mortes por ano de acordo com a Organização Mundial de Saúde o que representa cerca de 25% de infecções nosocomiais nos países em desenvolvimento e 5 a 15% nos países desenvolvidos¹⁰. Em nosso estudo, o percentual de infecção nosocomial do total de pacientes internados foi de 25,4% coincidindo com o que diz a literatura. Infecções bacterianas estão presentes em aproximadamente um terço dos pacientes com cirrose hepática que são hospitalizados, sendo maior a prevalência do que naqueles pacientes não cirróticos¹¹. A prevalência de peritonite bacteriana espontânea (PBE) em pacientes cirróticos internados é de aproximadamente 10%¹². Em nosso estudo a PBE foi a segunda principal causa de infecção nosocomial nos pacientes cirróticos, correspondendo a 15,7% das infecções, sendo a infecção do trato urinário (ITU) a causa mais frequente de infecção nosocomial nesse grupo de pacientes, correspondendo a 35,3% dos casos. A ITU também foi a principal causa de infecção hospitalar no total de pacientes, correspondendo a 25 casos (7,5%). Em relação aos pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, o percentual de infecção nosocomial foi de 40% sendo que a infecção pelo *clostridioides difficile*, que tem as doenças inflamatórias intestinais como importantes fatores de risco, correspondeu a 5,7% dos casos. Ricciardi et al, 2009 publicaram um grande estudo de coorte, que acompanhou mais de 350.000 pacientes com

doenças inflamatórias intestinais durante 10 anos nos Estados Unidos. O estudo mostrou infecção pelo *clostridioides difficile* em 2,8% dos pacientes com colite ulcerativa e em 1% dos pacientes com doença de Crohn¹³.

Disfunção renal é a complicação mais comum em pacientes cirróticos com ascite ocorrendo em 20-49% dos pacientes¹⁴. Dos 188 pacientes cirróticos incluídos no presente estudo, 77 pacientes (40,95%) se apresentaram com disfunção renal. É controversa a relação entre o uso abusivo do álcool e a evolução para doença renal crônica. Alguns estudos sugerem que o consumo de álcool tem efeito sobre o rim podendo haver uma entidade patológica independente, a qual nos referimos aqui como "lesão renal alcoólica"¹⁵. Em nosso estudo, o álcool foi fator de risco para a presença de disfunção renal com significância estatística ($p=0,002$), porém pode haver fator de confundimento, pois a maioria dos alcoolistas são cirróticos. Disfunção renal aguda ocorre em 40-50% dos pacientes com sepse elevando em 6 a 8 vezes o risco de morte¹⁶. Dos pacientes que desenvolveram infecção hospitalar em nosso estudo, 39 (45,88%) evoluíram com disfunção renal.

As doenças gastroenterológicas são importante causa de internação hospitalar e de alto custo. Em conclusão, nossos resultados mostram que a principal causa de internação hospitalar em enfermaria de Gastroenterologia é a cirrose hepática descompensada, especialmente de etiologia alcoólica, que o alcoolismo foi o principal fator de risco prevenível encontrado nas doenças gastroenterológicas que necessitam de internação em unidade de alta complexidade, que a disfunção renal foi frequente e é um indicador de gravidade e que esses pacientes tem permanência hospitalar média de 10 a 15 dias, demandando grande aporte financeiro por parte do sistema de saúde. Esses dados demonstram a real importância de equipes treinadas, capacitadas a tomada de decisões rápidas, visando atendimento integral a esses pacientes, evitando e/ou tratando precocemente infecções e disfunções renais para melhoria do atendimento e uso adequado de recursos públicos.

CONCLUSÃO

As doenças gastroenterológicas são importante causa de internação hospitalar e de alto custo. Em conclusão, nossos resultados mostram que a principal causa de internação hospitalar em enfermaria de Gastroenterologia é a cirrose hepática descompensada, especialmente de etiologia alcoólica, que o alcoolismo foi o principal fator de risco prevenível encontrado nas doenças gastroenterológicas que necessitam de internação em unidade de alta complexidade, que a disfunção renal foi frequente e é um indicador de gravidade e que esses pacientes tem permanência hospitalar média de 10 a 15 dias, demandando grande aporte financeiro por parte do sistema de saúde. Esses dados demonstram a real importância de equipes treinadas, capacitadas a tomada de decisões rápidas, visando atendimento integral a esses pacientes, evitando e/ou tratando precocemente infecções e disfunções renais para melhoria do atendimento e uso adequado de recursos públicos.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Mortality Database Interactive platform visualizing mortality data. Digestive diseases. Disponível em <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/topic-details/MDB/digestive-diseases>.
2. Nguyen NH, Khera R, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Annual Burden and Costs of Hospitalization for High-Need, High-Cost Patients with Chronic Gastrointestinal and Liver Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2018; 16(8):1284–1292.
3. Barakat MT, Mithal A, Huang RJ, Sehgal A, Sehgal A, Singh G, Banerjee S. Recent trends and the Impact of the Affordable Care Act on Emergency Department Visits and Hospitalizations for Gastrointestinal, Pancreatic and Liver Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54(3):e21–e29.
4. Loyola AI, Matos DL, Giatti L, Afradique ME, Peixoto SV, Lima-Costa ME. Causas de internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2004; 13(4):229-238.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/sxuf>.
6. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120:c179–c184.
7. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clinical Medicine* 2018; 18 (2):s60–s5.
8. Niv Y. Hospitalization of patients with Crohn disease: A systematic review and meta-analysis. *Imaj* 2020; (22)111-15.
9. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *The New England Journal of Medicine* 2022; 387:2436-48.
10. Lemiech-Mirowska E, Kiersnowska ZM, Michalkiewicz M, Depta A, Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of the healthcare system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2021; 28(3):361–366.
11. Biggins SW, Angli P, Garsia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74(2):1014-1048.
12. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, MooKerjee RP, Trebicka J, Krag A, Laleman W, Gines P. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69:406–460.
13. Ricciardi R, Ogilvie Jr JW, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Col Rect* 2009; 52(1):40-5.
14. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic advances in Gastroenterology* 2002; 15:1-19.
15. Varga ZV, Matyas C, Paloczi J, Pacher P. Alcohol Misuse and Kidney Injury: Epidemiological Evidence and Potential Mechanisms. *Alcohol Res* 2017; 38(2):283-288.
16. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(6):546-553.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: IVS, MPZG. Investigação: IVS, LLG. Metodologia: IVS, MPZG. Coleta de dados: IVS, LLG, SMVE, JVLA. Tratamento e análise de dados: IVS, JVLA. Redação: IVS, SMVE. Revisão: IVS, MPZG. Aprovação da versão final: IVS, MPZG. Supervisão: IVS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade

Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, com o número CAAE: 63287722.0.0000.5071 e parecer de aprovação número 5.719.283.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadowsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua José Pinto Vieira, 111, Itapuã, Vila Velha/ES, Brasil, CEP: 29101-609.

RELATOS DE CASO

Case reports





Aneurisma aórtico diagnosticado na gestação: relato de caso

Aortic aneurysm diagnosed during pregnancy: a case report

Alice Fernandes de Carvalho¹, Vinicius Garcia Marçal¹, Tatiana Có Gomes de Biase¹, Priscyla Ferreira Pequeno Leite¹, Rodrigo de Paula França¹, Carolina Loyola Prest Ferrugini²

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

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

alicefernando7@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Alice Fernandes de Carvalho, Vinicius Garcia Marçal, Tatiana Có Gomes de Biase, Priscyla Ferreira Pequeno Leite, Rodrigo de Paula França, Carolina Loyola Prest Ferrugini.

Licença:

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

Submetido:

4/10/2024

Aprovado:

26/11/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é caracterizado como uma dilatação focal patológica da aorta abdominal, que apresenta um diâmetro superior a 50% em relação ao diâmetro normal do vaso. Os sintomas costumam se manifestar de maneira insidiosa e seu achado frequentemente é acidental, embora esteja associado a um prognóstico reservado durante a gestação. **Relato de caso:** Este artigo apresenta o relato de caso de uma gestante hipertensa de 42 anos, com 22 semanas e 03 dias de gestação, admitida na enfermaria de obstetrícia de um hospital terciário devido pico hipertensivo. Durante a ultrassonografia obstétrica, foi diagnosticado acidentalmente um aneurisma fusiforme localizado abaixo da emergência das artérias renais e acima da bifurcação das artérias ilíacas, sem presença de trombos, medindo 7,4 x 7,1 cm. Realizada avaliação pela equipe multidisciplinar para determinar o momento ideal para interrupção da gestação e o tipo de tratamento do aneurisma, visando o melhor desfecho materno-fetal, ambos realizados com sucesso. **Conclusão:** Esse relato destaca o desafio de manejar um AAA na gestação, a idade gestacional ideal para interrupção da gestação e a complexidade das intervenções necessárias para o tratamento do aneurisma.

Palavras-chave: Aneurisma Aórtico. Gravidez de Alto Risco. Assistência Pré-Natal.

ABSTRACT

Introduction: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is characterized as a pathological focal dilation of the abdominal aorta, presenting a diameter greater than 50% of the normal vessel diameter. Symptoms usually manifest insidiously, and its discovery is often incidental, although it is associated with a reserved prognosis during pregnancy. **Case report:** This article presents the case report of a 42-year-old hypertensive pregnant woman, at 22 weeks and 3 days of gestation, admitted to the obstetric ward of a tertiary hospital due to a hypertensive spike. During obstetric ultrasound, a fusiform aneurysm was incidentally diagnosed, located below the emergence of the renal arteries and above the bifurcation of the iliac arteries, without thrombi, measuring 7.4 x 7.1 cm. An evaluation by a multidisciplinary team was conducted to determine the ideal timing for pregnancy interruption and the type of aneurysm treatment, aiming for the best maternal-fetal outcome, both successfully achieved. **Conclusion:** This report highlights the challenge of managing an AAA during pregnancy, the ideal gestational age for pregnancy interruption, and the complexity of the interventions required for aneurysm treatment.

Keywords: Aortic aneurysm. High-risk pregnancy. Prenatal care.

INTRODUÇÃO

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é definido como uma dilatação focal patológica da aorta abdominal, que apresenta um diâmetro superior a 50% em relação ao diâmetro normal do vaso¹. Os sintomas costumam se manifestar de maneira insidiosa e seu achado frequentemente é acidental².

A incidência na população é de 2,6 a 3,5 por 100.000 pessoas-ano. Já na gravidez, a incidência é rara, em torno de 0,05 por 100.000 pessoas-ano, no entanto a mortalidade materna é alta variando de 21 a 53%³. Mudanças hemodinâmicas desencadeadas pela gestação, como o aumento do volume sanguíneo circulatório e do débito cardíaco, podem elevar os riscos de ruptura do AAA, representando uma ameaça tanto para a mãe quanto para o feto⁴.

Este relato de caso sobre aneurisma de aorta abdominal em gestante é de suma importância devido à escassez de casos documentados e à alta mortalidade materna associada a essa rara condição durante a gravidez. Este relato contribui para o conhecimento e melhora da prática clínica, para, conseqüentemente, reduzir os riscos associados ao AAA em gestantes, impactando positivamente a saúde de mães e fetos.

RELATO DE CASO

O presente estudo foi desenvolvido por meio de um relato de caso de uma paciente que foi acompanhada para avaliação etiológica e terapêutica do aneurisma de aorta abdominal e das repercussões materno-fetais.

A coleta de dados ocorreu através da análise do prontuário e entrevista com a paciente. Os exames necessários para a realização desse estudo, foram aqueles realizados rotineiramente para o tratamento da morbidade apresentada e seguimento pré-natal habitual.

Paciente do sexo feminino, 42 anos, branca, com sete gestações, sendo dois partos cesarianos, três partos vaginais e um aborto [G7 P6 (2C + 3N) A1], com idade gestacional à admissão de 22 semanas e 03 dias. Apresenta diagnóstico de Hipertensão

Arterial Crônica, com uso prévio à gestação de Losartana e, em uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e Metildopa 2 gramas por dia.

Apresentou-se no pronto socorro da maternidade de hospital terciário encaminhada da Unidade Básica de Saúde devido pico hipertensivo (pressão arterial de 170/100 mmHg na triagem) e cefaleia occipital, sem queixas obstétricas. Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, hidratada e afebril, PA 160/110 mmHg no consultório, sem demais alterações no exame clínico e obstétrico.

Com o objetivo de garantir o seguimento clínico adequado e controle pressórico da paciente, foi indicada internação hospitalar na Enfermaria de Obstetrícia e, solicitada propedêutica laboratorial para avaliar sinais de gravidade de pré-eclâmpsia, seguindo o protocolo estabelecido pelo hospital (Tabela 1), não sendo identificadas quaisquer alterações relevantes. Além disso, solicitado ultrassom obstétrico com doppler, o qual identificou acidentalmente a presença de aneurisma fusiforme abaixo da emergência das artérias renais e acima da bifurcação das artérias ilíacas, sem trombos, medindo

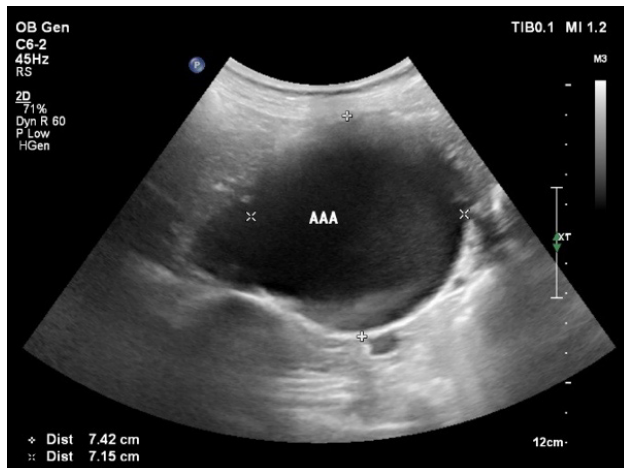
TABELA 1. Exames laboratoriais da admissão da paciente e respectivos resultados

Exames Solicitados	Resultados
	Hemoglobina 11,7 g/dL
	Hematócrito 39,0%
Hemograma	Leucócitos 8.380/mm ³
	Plaquetas 150.000
TAP (Tempo de Protrombina)	100%
PTTK (Tempo de Tromboplastina parcial ativada)	27,5 segundos
Ácido úrico	3,1
Creatinina	0,65
Ureia	22
DHL	429
AST (Aspartato aminotransferase)	23
ALT (Alanina aminotransferase)	12
Bilirrubina total	0,39
Relação proteína/creatinina urinária	0,101

Fonte: Elaboração própria.

7,4 x 7,1 cm, anteroposterior e transversal, respectivamente. O doppler obstétrico evidenciou fluxo uteroplacentário alterado (incisura diastólica nas artérias uterinas com índice de pulsatilidade elevado $P > 99$, patológico) e demais parâmetros sem alterações (Figura 1).

FIGURA 1. Ultrassonografia obstétrica com doppler mostrando aneurisma fusiforme sem trombos, medindo 7,4 x 7,1 cm



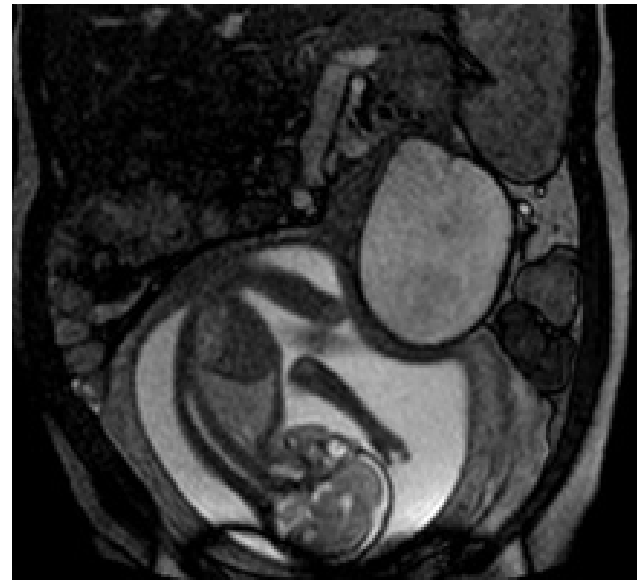
Fonte: Serviço de ultrassonografia do hospital terciário.

Diante do contexto e do resultado do USG acima, a paciente iniciou o acompanhamento no setor de Obstetrícia do hospital terciário em conjunto com a Equipe de Cirurgia Vasculard, com a finalidade de avaliação etiológica e terapêutica do Aneurisma de Aorta Abdominal e das repercussões materno-fetais.

Foi, então, optado por realizar Angiorressonância de tórax, abdome e pelve para uma avaliação mais precisa do AAA e, identificada aorta torácica de dimensões normais e uma dilatação aneurismática fusiforme da aorta abdominal infrarrenal, de diâmetro máximo de 7,2 cm em seu maior eixo, com extensão até a bifurcação aortoilíaca (Figura 2).

Prosseguiu a realização de angiotomografia computadorizada (AngioTC) para estudo mais adequado da aorta, apesar dos riscos inerentes ao uso de contraste ionizante e radiação. A AngioTC demonstrou o aneurisma infrarrenal fusiforme, com origem a nível de artéria renal direita, com uma extensão craniocaudal de cerca de 14 cm. Sua porção superior com extensão de cerca de 4,1 cm, apresentando trombo mural correspondendo a cerca de 60% da luz verdadeira. Abaixo desta região, aneu-

FIGURA 2. Angiorressonância de abdome e pelve mostrando dilatação aneurismática fusiforme



Fonte: Serviço de radiologia do hospital terciário.

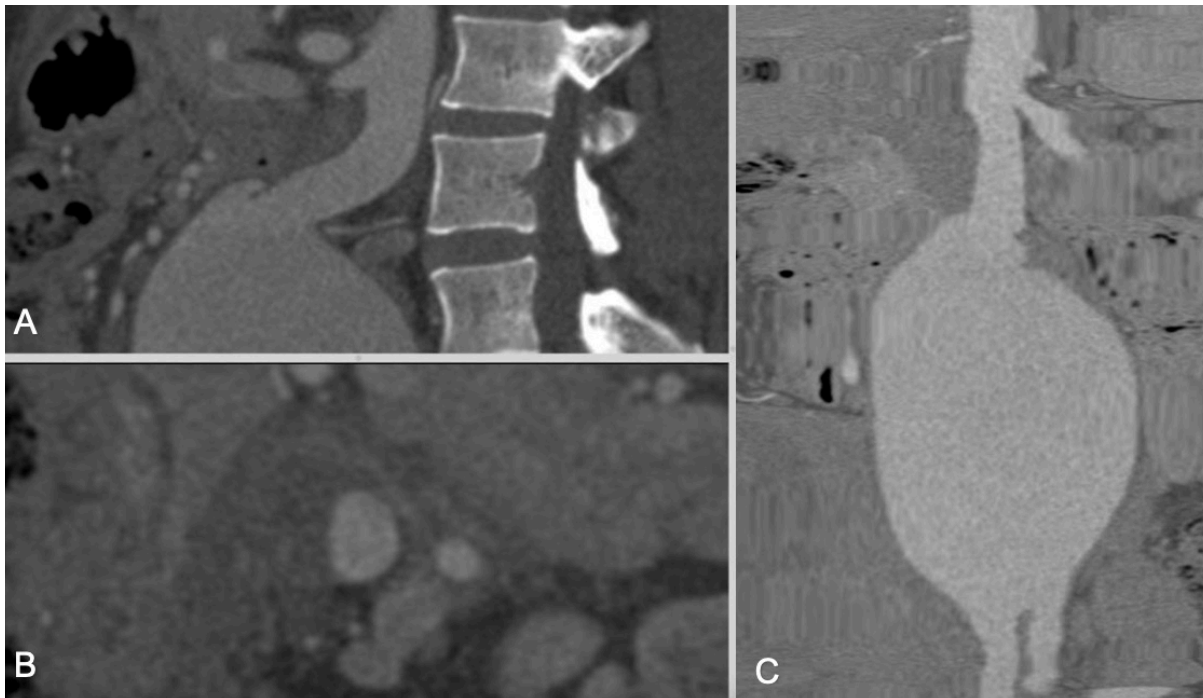
risma apresenta diâmetro 7,5 cm, sem trombos murais, com seu aspecto distal coincidindo com a bifurcação aortoilíaca. O aneurisma ainda determina afilamento da artéria renal direita na sua origem, em cerca de 1,7 cm de extensão, com consequente má perfusão renal caracterizando realce heterogêneo pelo meio de contraste, com áreas hipocaptantes de contraste (Figura 3).

Após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento do AAA no contexto da gestação, foi organizada uma reunião multidisciplinar envolvendo as equipes de Cirurgia Vasculard, Obstetrícia e Neonatologia, onde foi decidido a correção cirúrgica do aneurisma através da abordagem endovascular, considerada a opção mais segura e eficaz para a paciente e o feto.

O procedimento foi realizado no setor de hemodinâmica, utilizado uma endoprótese em aorta abdominal infrarrenal, escolhida por adequação às características anatômicas e necessidades específicas da paciente. O procedimento cirúrgico ocorreu sem intercorrências e a paciente foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para iniciar o pós-operatório.

Durante o acompanhamento na UTI, foi realizado exame de doppler aorto-ilíaco à beira leito, o qual identificou presença de fluxo em saco aneuris-

FIGURA 3. Angiotomografia computadorizada com visualização de colo proximal com trombo mural no corte axial (A) transversal (B) e em reconstrução em múltiplos planos – center line (C) acometendo cerca de 60% da luz (seta branca)



Fonte: Serviço de radiologia do hospital terciário.

mático, mais evidente em topografia proximal. Definido por nova angiotomografia que demonstrou vazamento (endoleak) de grande volume preenchendo difusamente o saco aneurismático e com origem na zona de selamento proximal (Tipo IA).

Devido riscos de ruptura, prosseguiu a tentativa de correção endovascular do endoleak. Realizado aortografia de aorta abdominal após implante de endoprótese sem alterações.

Após estabilização do quadro, conduzida novamente uma reunião multidisciplinar envolvendo as equipes assistentes para avaliar o momento ideal para interrupção da gestação. Foram considerados os riscos e benefícios de manter a gestação futura, em relação aos riscos associados à ruptura do aneurisma e possíveis complicações materno-fetais. É importante destacar que essa decisão foi tomada juntamente com a paciente e familiares de forma ponderada. A paciente e o cônjuge assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de antecipação terapêutica do parto e de ligadura tubária, com base na avaliação do risco materno-fetal associado à manutenção da gestação e à possibilidade de uma gestação futura.

Programado o parto cesariano para a idade gestacional de 26 semanas e 05 dias, e, em razão da prematuridade do feto, foram administradas duas doses de betametasona para promover a maturação pulmonar e sulfato de magnésio para neuroproteção fetal. Ambas as condutas são medidas profiláticas de extrema importância na assistência obstétrica de gestações de alto risco, a fim de prevenir possíveis complicações decorrentes da prematuridade.

Procedido parto cesariana, paciente sob anestesia geral, realizado incisão mediana infraumbilical, extração rápida de feto único, vivo, masculino, escore de APGAR 2/7, com clampeamento imediato do cordão umbilical e recém-nascido entregue aos cuidados da Equipe de Neonatologia. Realizada laqueadura tubária conforme ata assinada pela parturiente e obstetra. Procedimento cirúrgico sem intercorrências.

Nascido como um RN prematuro extremo e com extremo baixo peso (885 gramas), necessitou de reanimação neonatal em sala de parto e permaneceu internado na unidade de terapia intensiva neonatal por 98 dias. Durante esse período, apresentou diagnósticos como síndrome do desconfor-

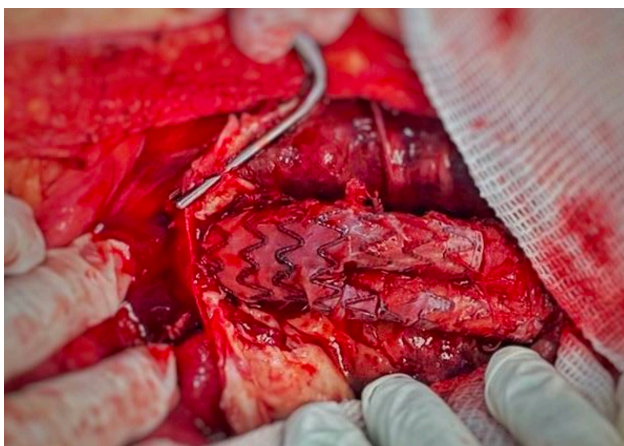
to respiratório, icterícia, sepse tardia, convulsão, anemia da prematuridade, doença metabólica óssea e broncodisplasia pulmonar leve. Na alta hospitalar, com 3,3 kg e idade corrigida de 4 dias, o paciente foi encaminhado para acompanhamento no ambulatório de seguimento do prematuro (“Follow up”) onde vem apresentando crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados.

Após o parto, paciente necessitou de otimização de anti-hipertensivos, com bons controles pressóricos, em condições favoráveis para alta hospitalar, com recomendação para acompanhamento regular no ambulatório de puerpério e de cirurgia vascular do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

No retorno ambulatorial com equipe de Cirurgia Vascular, identificado em Angiotomografia de controle pós-operatório, diâmetro máximo da dilatação aneurismática de 81 mm, demonstrando crescimento em relação ao exame prévio de 6 mm. Observado também, na face posterior, do ramo direito da endoprótese, discreto preenchimento por contraste em continuidade com ramos lombares, sugestivo de pequeno vazamento (Endoleak tipo II).

Diante desse quadro, optado pela correção cirúrgica do procedimento via laparotômica. Realizado dissecação de aorta abdominal e de artérias ilíacas, após controle de fluxo sanguíneo com clampamento, procedeu-se a arteriotomia com identificação de pequena dobra da endoprótese, rafiada, sem identificação de vazamentos após (Figura 4).

FIGURA 4. Intraoperatório de correção via laparotômica de correção de endoleak. Local de dobra longitudinal em endoprótese com identificação de sangramento



Fonte: Os autores.

Por fim, o paciente evoluiu satisfatoriamente no pós-operatório, com alta hospitalar no 5º dia, com exame de Angiotomografia de controle demonstrando endoprótese bifurcada de aorta excluindo completamente aneurisma fusiforme restrito ao segmento aórtico.

DISCUSSÃO

A doença aórtica durante a gravidez e no pós-parto aumenta o risco de morbidade e mortalidade materna e fetal⁵. O presente relato destaca uma situação clínica complexa envolvendo gestante de segundo trimestre com hipertensão arterial crônica (HAC) e a descoberta incidental de um AAA, apresentando complicações significativas. A abordagem multidisciplinar adotada foi fundamental para o manejo clínico, considerando os desafios únicos que surgiram durante a gestação.

Diversos fatores aumentam o risco de desenvolvimento de AAA, incluindo tabagismo, histórico de aneurismas vasculares, doenças coronariana e cerebrovascular, aterosclerose, hiperlipidemia e hipertensão⁶. Embora a paciente do caso relatado não seja fumante, a presença de hipertensão não controlada pode ter desempenhado um papel no surgimento do aneurisma. Além disso, ela tem um histórico de múltiplas gestações. Uma meta-análise de estudos de coorte sugere que a paridade está relacionada ao risco de doenças cardiovasculares⁷.

Mulheres grávidas com suspeita de AAA devem ser submetidas a uma avaliação mais detalhada, incluindo ecocardiografia e, quando necessário, imagem por ressonância magnética, conforme as diretrizes recentes da European Society of Cardiology (ESC)⁸. Apesar da ressonância magnética ser contraindicada na gestação, houve necessidade de realizar o exame neste caso, com o consentimento da paciente.

Dado que procedimentos cirúrgicos durante a gravidez aumentam o risco de perda fetal ou complicações neurológicas a longo prazo para as crianças, a indicação é restrita a situações em que há complicações que ameaçam a vida da mãe. A taxa de mortalidade associadas a ruptura de aneurismas

abdominais é relatada entre 65% e 85%⁵. As indicações cirúrgicas incluem crescimento aneurismático rápido (superior a 10 mm por ano), sintomas (dor abdominal, torácica ou lombar), e diâmetro do aneurisma maior que 55 mm, devido ao aumento do risco de ruptura⁸. No relato de caso descrito, o tratamento cirúrgico foi necessário porque o risco de ruptura do AAA era maior que o risco de morbidade e mortalidade da cirurgia.

O tratamento endovascular é frequentemente recomendado como opção cirúrgica para reparo de AAA, embora não se descarte a possibilidade de que a cirurgia aberta possa produzir resultados equivalentes. Dessa forma, considerar o tratamento endovascular como uma transição para a cirurgia aberta em pacientes jovens com AAA também é uma alternativa válida. Essa abordagem pode oferecer uma solução temporária durante a gestação, sendo seguida por intervenção cirúrgica para um tratamento mais definitivo².

Se no início da gravidez, o alto risco materno de morbidade ou morte pode justificar a interrupção da gravidez. A cirurgia aórtica profilática durante a gravidez requer uma tomada de decisão complexa e deve ser individualizada com base nos riscos maternos e fetais. A cirurgia no primeiro trimestre tem riscos de alterações no desenvolvimento fetal, enquanto a cirurgia no terceiro trimestre acarreta riscos para a circulação fetal e a hemodinâmica materna. A cirurgia programada durante a gravidez pode ter seu menor risco com impacto na organogênese fetal e hemodinâmica materna durante o segundo trimestre¹⁰.

Ping Sun e al, relataram um caso de AAA infrarrenal diagnosticado em uma gestante de 25 semanas, que evoluiu com parto cesariana e tratamento endovascular do aneurisma, sem intercorrências².

A falta de consenso sobre a idade gestacional ideal para interromper a gestação em casos semelhantes enfatiza a importância de uma avaliação individualizada, considerando as condições específicas de cada paciente. Neste caso foi indicado interrupção da gestação com 26 semanas, sem intercorrências. A European Society of Cardiology (ESC) enfatiza que, a partir das 26 semanas de gestação, a taxa geral de sobrevivência fetal é de 80%, embora

20% possam apresentar comprometimento neurológico grave. Diante dessa perspectiva, a opção pelo parto cesáreo antes do tratamento cirúrgico pode ser considerada em gestações com idade gestacional superior a 26 semanas. Contudo, é importante destacar a discussão existente sobre qual seria a idade gestacional ideal para a interrupção da gestação, levando em consideração os riscos associados tanto à mãe quanto ao feto⁹.

Este relato destaca o desafio de gerenciar um AAA em uma gestante hipertensa, enfatizando a importância de uma abordagem multidisciplinar para equilibrar os riscos materno-fetais. A decisão por um parto cesariano prematuro ilustra a complexidade de intervenções em casos de alto risco, ressaltando a necessidade de estratégias individualizadas e baseadas em evidências. O sucesso do manejo e o acompanhamento pós-parto reforçam a importância da preparação interdisciplinar no tratamento de condições complexas durante a gravidez, contribuindo para a prática clínica e literatura médica.

CONCLUSÃO

As transformações na aorta durante a gestação, somadas a outros fatores de risco, como hipertensão, aumentam a probabilidade de complicações em mulheres gestantes. Portanto, a identificação precoce, a orientação adequada e a implementação de estratégias para redução de riscos, como o controle da pressão arterial, podem contribuir significativamente para melhora dos desfechos clínicos materno-fetais.

REFERÊNCIAS

1. Coulon C. Thoracic aortic aneurysms and pregnancy. *Presse Med.* 2015 Nov;44(11):1126-35. doi: 10.1016/j.lpm.2015.02.024.
2. Sun P, Li Z, Guo W, Moreira P. Evidence on the need for early identification of asymptomatic true abdominal aortic aneurysm in pregnancy: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023 Sep 21;11:2050313X231173789. doi: 10.1177/2050313X231173789.
3. Chin J, Lisa Bartholomew M. Aortic Aneurysm in Pregnancy [Internet]. *Aortic Aneurysm - Clinical Findings, Diagnostic,*

Treatment and Special Situations. IntechOpen; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.96238>.

4. Chahwala V, Tashiro J, Baqai A, Gologorsky E, Rey J, Robinson HR. Endovascular repair of a thoracic aortic aneurysm in pregnancy at 22 weeks of gestation. *J Vasc Surg.* 2015 Nov;62(5):1323-5. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.037.
5. Keepanasseril A, Thendral N, Dorairajan G, Subbaih M, Pillai AA, Sai Chandran BV. Management of aortic aneurysm presenting during pregnancy: A case report. *Obstet Med.* 2020 Mar;13(1):37-40. doi: 10.1177/1753495X18782627.
6. Piechota-Polanczyk A, Jozkowicz A, Nowak W, Eilenberg W, Neumayer C, Malinski T, et al. The Abdominal Aortic Aneurysm and Intraluminal Thrombus: Current Concepts of Development and Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2015 May 26;2:19. doi: 10.3389/fcvm.2015.00019.
7. Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D. Parity and risk of maternal cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Apr;26(6):592-602. doi: 10.1177/2047487318818265.
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
9. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart J, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal [Internet].* 2011;32:3147-3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
10. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. Peer Review Committee Members. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 Dec 13;146(24):e334-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: AFC, CLPE, VGM. Investigação: AFC, CLPE. Metodologia: AFC, CLPE. Coleta de dados: AFC, CLPE, RPE, VGM, TCGB. Tratamento e análise de dados: AFC, CLPE, TCGB. Redação: AFC, CLPE, PFPL, RPE, VGM. Revisão: AFC, PFPL, CLPE. Aprovação da versão final: AFC, CLPE. Supervisão: AFC, CLPE.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, sob o parecer número CAAE 69176723.6.0000.5071 e parecer de aprovação número 6.199.771.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Av. Marechal Campos, 1355, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

Agenesia de cólon: visão radiológica de um caso raro

Colon agenesis: radiological view of a rare case

Anna Júlia Del Piero Marques Gomes¹, Ronaldo Rogerio de Souza¹, Ricardo Andrade Fernandes de Mello², Bernardo Oliveira Pacheco¹

RESUMO

Introdução: As anomalias congênitas do trato intestinal baixo são importantes causas de morbidade em neonatos, cursando inicialmente com quadro clínico e radiográfico que sugere obstrução intestinal. A síndrome do cólon curto congênito, a atresia cólica e a Doença de Hirschsprung, possuem mais relatos descritos, enquanto a agenesia do cólon é mais rara, e nos poucos casos relatados está associada a outras malformações abdominais. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, com exames de pré-natal sem alterações, nascido de parto normal, apresentou hipoglicemia nas primeiras horas de vida, evoluindo com distensão abdominal e náuseas após primeira alimentação. Submetido a lavagem gástrica com saída meconial e sondagem anal que demonstrou suspeita de obstrução intestinal. Realizada radiografia simples de abdome que evidenciou obstrução intestinal, sendo submetido a laparotomia onde foi constatada ausência do reto e do cólon. Realizada ressecção de 10 cm da porção distal do íleo, com confecção de ileostomia. Recebeu alta. Cerca de 10 meses depois esteve novamente hospitalizado com suspeita de obstrução intestinal, confirmada pela tomografia computadorizada do abdome sendo submetido a ressecção de todo o intestino delgado, mantendo alimentação parenteral no pós-operatório. **Conclusão:** Os achados de imagem na agenesia cólica são pouco específicos, refletindo os achados de obstrução intestinal baixa. Do ponto de vista radiológico, a realização de radiografia simples e contrastada são importantes aliados no diagnóstico da agenesia cólica, pelo seu fácil acesso e custo reduzido. Como o tratamento é cirúrgico, o conhecimento das imagens e sua correta descrição auxiliam no rápido seguimento do caso.

Palavras-chave: Anomalia congênita. Obstrução. Cólon.

ABSTRACT

Introduction: Congenital anomalies of the lower intestinal tract are important causes of morbidity in neonates, initially presenting with clinical and radiographic findings that suggest intestinal obstruction. Congenital short colon syndrome, colonic atresia and Hirschsprung's disease have been reported more frequently, while colon agenesis is rarer and, in the few reported cases, is associated with other abdominal malformations. **Case report:** A male patient with normal prenatal exams and a normal delivery presented hypoglycemia in the first hours of life, progressing to abdominal distension and nausea after the first feeding. He underwent gastric lavage with meconium and anal probing, which demonstrated suspected intestinal obstruction. A simple abdominal radiograph was performed, which showed intestinal obstruction. He underwent laparotomy, where the rectum and colon were found to be absent. A 10 cm resection of the distal portion of the ileum was performed, with the creation of an ileostomy. The patient was discharged. Approximately 10 months later, he was hospitalized again with suspected intestinal obstruction, confirmed by abdominal computed tomography, and underwent resection of the entire small intestine, maintaining parenteral nutrition in the postoperative period. **Conclusion:** The imaging findings in colonic agenesis are not very specific, reflecting the findings of low intestinal obstruction. From a radiological point of view, simple and contrast radiography are important allies in the diagnosis of colonic agenesis, due to their easy access and low cost. Since the treatment is surgical, knowledge of the images and their correct description help in the rapid follow-up of the case.

Keywords: Congenital Abnormalities. Obstruction. Colonic.

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

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

julia.delpiero@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Anna Júlia Del Piero Marques Gomes, Ronaldo Rogerio de Souza, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Bernardo Oliveira Pacheco.

Licença:

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

Submetido:

3/11/2024

Aprovado:

12/12/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas cólicas são importantes causas de morbidade em neonatos. Em geral todas cursam inicialmente com quadro clínico e radiográfico semelhantes, com aspectos que configuram obstrução intestinal. Dentre elas, a síndrome do cólon curto congênito, a atresia cólica, e a Doença de Hirschsprung, apesar da raridade, possuem relatos descritos em maior quantidade e melhor elucidação das suas causas, enquanto a agenesia do cólon é mais rara dentre elas, e pouco se sabe sobre sua etiologia, além disso, nos poucos casos relatados está associada a outras malformações abdominais.

O quadro clínico e a aparência radiográfica, apesar de inespecíficos, são de suma importância em todos os casos de anomalias congênitas do trato intestinal baixo, a fim de determinar propedêutica e limitar os danos.

Apresentamos neste relato um raro caso de agenesia colônica isolada, com análise de diferentes métodos de imagem utilizados, e sua importância no caso.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com exames de pré-natal realizados e sem alterações, nascido de parto normal, com 40 semanas e 5 dias, pesando 2,8 kg,

hipotônico, com clampeamento imediato do coração. Apresentou hipoglicemia na primeira hora de vida relacionada a hipotermia. Após a primeira alimentação em seio materno evoluiu com náuseas e distensão abdominal. Submetido a lavagem gástrica sem melhora. Realizada então segunda lavagem gástrica com saída de conteúdo meconial e sondagem anal que demonstrou suspeita de obstrução intestinal pela ausência de progressão da sonda e ausência de saída meconial.

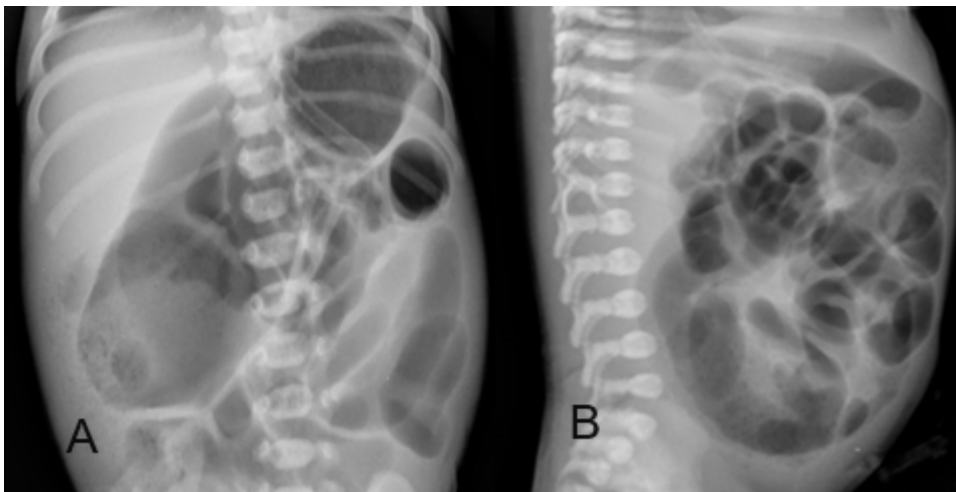
Na radiografia simples do abdome observou-se distensão de alças intestinais proximais e ausência de ar em todo o abdome inferior, compatível com obstrução intestinal (Figura 1).

Foi submetido a laparotomia onde foi constatada ausência completa do reto e do cólon, estando o íleo terminal em fundo cego, sem demais anormalidades nas alças do delgado e estômago. Realizada ressecção de cerca de 10 cm da porção distal do íleo, com confecção de ileostomia.

No pós-operatório, radiografia contrastada do abdome não demonstrou distensão das alças intestinais, com trânsito retrógrado do meio de contraste iodado preenchendo a ampola retal, que tem sua extremidade proximal em fundo cego e dista cerca de 10 cm da ileostomia na fossa ilíaca direita na incidência em perfil (Figura 2).

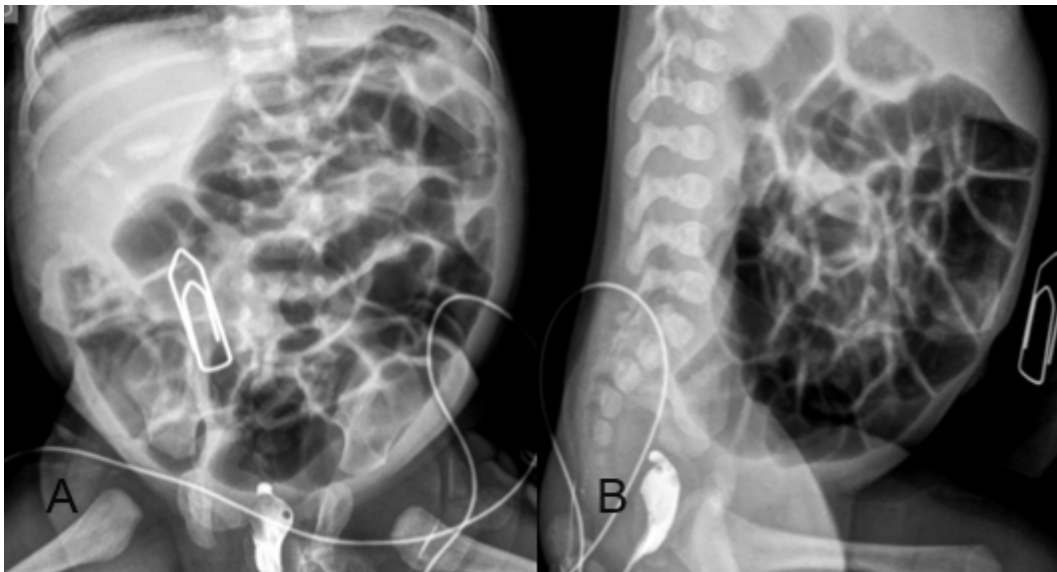
Durante a internação foi realizado exame de ressonância magnética do crânio para avaliação de malformações, visto que durante exame físico foi

FIGURA 1. Radiografia simples de abdome



A. Incidência anteroposterior (AP). B. Incidência perfil (P). Distensão de alças intestinais proximais e ausência de ar em todo o abdome inferior. Fonte: Autores.

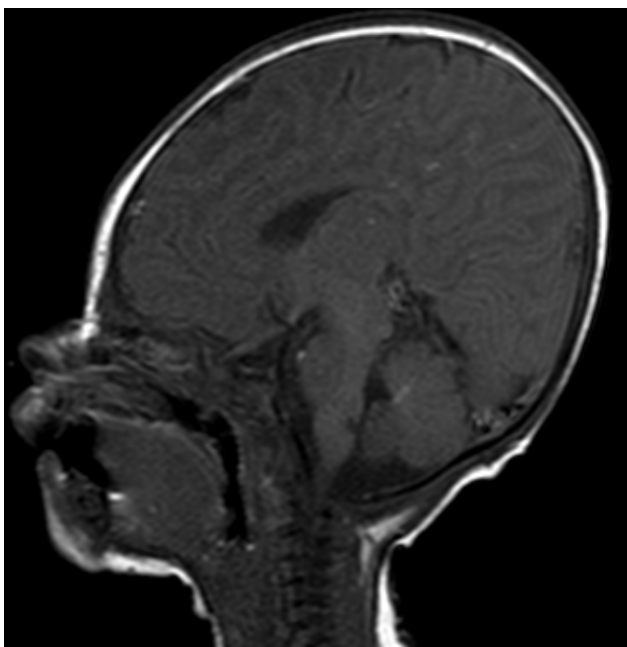
FIGURA 2. Radiografia contrastada de abdome



A. Incidência AP. B. Incidência P. Trânsito retrógrado do meio de contraste iodado preenchendo a ampola retal, com extremidade proximal em fundo cego. Fonte: Autores.

evidenciado crânio de aspecto turricefálico. O exame evidenciou alterações no corpo caloso, sugerindo controle evolutivo para avaliação de disgenesia calosal (Figura 3).

FIGURA 3. Ressonância magnética (RM) de crânio sem contraste



RM sequência T1, corte sagital. Corpo caloso com morfologia alterada, angulado cranialmente e com importante afilamento do esplênio. Fonte: Autores.

O paciente recebeu alta com ileostomia e seguiu acompanhamento ambulatorial, sendo realizados testes genéticos e rastreio de malformações con-

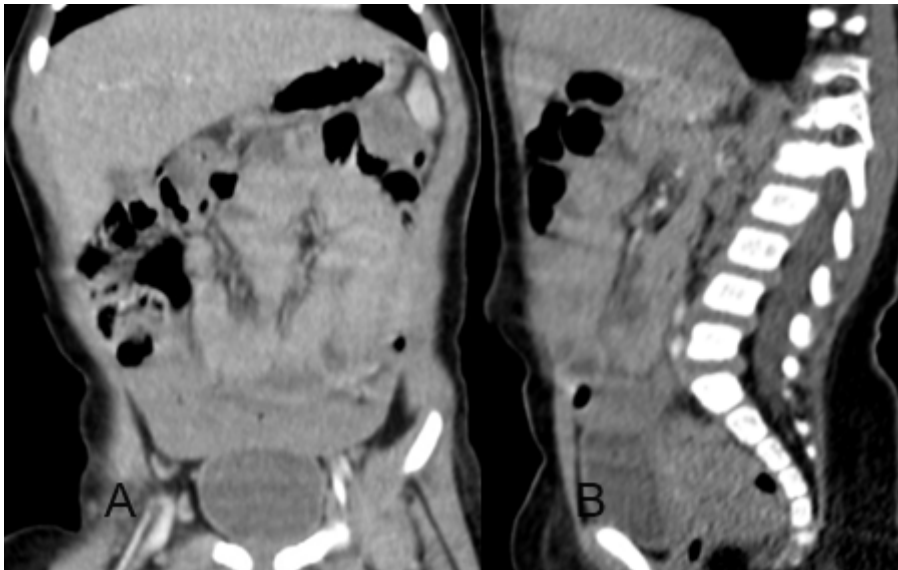
gênitas. Apesar do exame físico demonstrar alterações físicas, como turricefalia, prega epicântica, narinas antevertidas e esterno curto, os resultados do cariótipo e do teste do pezinho foram descritos sem anormalidades e o diagnóstico sindrômico inconclusivo.

Cerca de 10 meses depois esteve novamente hospitalizado com suspeita de obstrução intestinal, confirmada pela tomografia computadorizada do abdome (Figura 4). O paciente foi internado e submetido a ressecção de todo o intestino delgado, mantendo alimentação parenteral no pós-operatório. O seguimento ambulatorial e pós-operatório foi perdido após a última internação, não havendo mais registros.

DISCUSSÃO

As malformações cólicas congênitas são condições raras e se apresentam clinicamente como quadro de obstrução, com significativa causa de morbidade nos pacientes acometidos. As obstruções do trato inferior são definidas quando ocorrem no íleo distal ou no cólon, sendo caracterizadas pelos sinais clínicos de vômitos, distensão abdominal e ausência da saída de mecônio. Da mesma forma, as apresentações radiográficas, em geral, são semelhantes, com

FIGURA 4. Tomografia computadorizada (TC) de abdome total sem contraste



A. TC corte coronal. B. TC corte sagital. Ausência de alças colônica com distensão das alças de intestino delgado, sugerindo obstrução intestinal e volvo das alças no hipocôndrio esquerdo. Fonte: Autores.

dilatação das alças intestinais, com níveis hidroaéreos e ausência de gás na ampola retal.

Dentre os diagnósticos diferenciais congênitos do caso de agenesia cólica, destacamos a atresia cólica, a síndrome do cólon curto congênito, a Doença de Hirschsprung.

A atresia cólica diz respeito a uma causa rara de obstrução intestinal em neonatos, com incidência de 1 para 40.000 nascidos vivos, com leve predominância de pacientes do sexo masculino¹. Foi classificada em quatro tipos por Grosfeld et al²: atresia mucosa (membranosa) com parede intestinal e mesentério intactos (tipo I); extremidades em fundo cego separadas por um cordão fibroso (tipo II); extremidades em fundo cego separadas por um defeito mesocólico (tipo IIIa); atresia em casca de maçã (tipo IIIb); com múltiplas atresias (tipo IV). Geralmente são de origem congênita, porém podendo sua origem estar associada a casos de intussuscepção, hérnia interna e volvos, causando insultos vasculares. Há registros em associação com diversas anomalias, tais como musculoesquelética, do trato gastrointestinal, da parede abdominal e neurológica³. A associação com a Doença de Hirschsprung é descrita em pelo menos 2% dos casos, podendo ter relação com um insulto vascular antes da fixação retroperitoneal do cólon, causando interrupção na migração caudal dos neurônios mioentéricos⁴.

A síndrome do cólon curto congênito é uma condição na qual o cólon é parcialmente substituído por uma bolsa dilatada. Raramente relatada nos países ocidentais, apresenta maior incidência e descrição em países asiáticos, com incidência de 10-15% de todos os casos de anomalias anorretais na Índia, local onde há o maior caso de publicações sobre o tema, onde também são mais encontrados em associação com malformações geniturinárias⁵. Acredita-se que sua origem se dá pelo efeito combinado da formação defeituosa da camada esplâncnica da prega caudal e da falha de rotação intestinal. Além disso, nos casos em que ocorre a deleção de alguns segmentos do cólon, pode ser explicado pela obliteração intrauterina das artérias mesentéricas⁶. Foi classificada em quatro tipos por Narasimharao et al⁷: cólon normal ausente com íleo terminal se abrindo para bolsa cólica (tipo I); ceco junto com um pequeno segmento de cólon presente proximal à bolsa cólica (tipo II); cólon normal proximal à bolsa estendendo-se pelo menos até o nível da flexura hepática, mas não além do cólon descendente (tipo III); e cólon de comprimento quase normal, apenas reto e comprimento variável do cólon sigmoide substituído pela bolsa (tipo IV). O achado de imagem mais frequente nesses casos é um grande nível hidroaéreo dentro de uma bolsa com mecônio, ocupando a metade da cavidade abdominal em uma criança com ânus imperfurado⁸.

A Doença de Hirschprung (DH) ou megacólon congênito caracteriza-se pela ausência de células gangliônicas no plexo submucoso e mioentérico em variadas porções do intestino. Importante causa de obstrução intestinal em neonatos e com etiologia exata ainda desconhecida, apresenta incidência de cerca de 1:5000 nascidos vivos e acomete predominantemente o sexo masculino⁹. A lesão pode se estender desde o reto inferior até todo o cólon, ou até o intestino delgado, podendo se apresentar também como aganglionose total do trato gastrointestinal¹⁰. Macroscopicamente apresenta-se como estreitamento do segmento afetado pela agangliose e dilatação à montante. O quadro clínico se diferencia dos anteriores descritos, no intervalo de tempo do início dos sintomas, que neste pode ocorrer tardiamente, inclusive na fase adulta. Apesar do diagnóstico inicial de obstrução intestinal realizado pelo conjunto de quadro clínico e radiológico, o diagnóstico definitivo se dá apenas com a histopatologia da biópsia retal.

A agenesia cólica se apresenta como ausência total do intestino grosso. Sua etiologia e epidemiologia são ainda incertas, devido à escassez de relatos sobre o caso. Na literatura internacional encontramos apenas três relatos de caso de agenesia de cólon, dois dos quais descreveram agenesias cólicas associadas a malformação anorretal^{11,12} e um relato de agenesia associada a alterações renais¹³. No nosso relato demonstramos um caso de agenesia colônica sem outras malformações gastrointestinais ou genitourinárias, ampliando o espectro conhecido de casos de malformações intestinais, como as já descritas, de grande relevância na avaliação dos exames de imagem.

A suspeita do diagnóstico da agenesia colônica ocorre em neonato que inicialmente não elimina mecônio e progride com distensão abdominal nos primeiros dias de vida. A investigação se complementa com exames de imagem, principalmente a radiografia simples e o enema opaco.

Assim como na agenesia cólica, ambas anomalias causam clínica semelhante à de obstrução intestinal baixa, caracterizadas por distensão abdominal, ausência de eliminação de mecônio e vômitos. Porém, apesar das semelhanças, nenhum desses tipos abrange o caso relatado. Contudo, a embriogênese do cólon curto congênito ou algum insulto vascular

intrauterino, como na atresia cólica, podem ajudar a explicar a ausência de todo o trato cólico. Faz-se necessária uma análise mais aprofundada da possível etiopatogenia, o que é dificultado pelo número limitado de casos.

Os achados de imagem na agenesia cólica, são pouco específicos, refletindo os achados de obstrução intestinal baixa. O enema opaco auxilia ao demonstrar a ausência de progressão retrógrada do meio de contraste além da ampola retal. Estudo tomográfico com contraste retal pode fornecer informações adicionais sobre o trato gastrointestinal e auxiliar na investigação de outras possíveis anomalias associadas.

Como em todos os casos de obstrução intestinal causadas por malformação do trato intestinal baixo, o tratamento da agenesia colônica também é cirúrgico, com confecção de colostomia neste caso.

CONCLUSÃO

As malformações congênicas do trato intestinal baixo e, em especial a agenesia cólica, são importantes causas de morbimortalidade em neonatos. Conclui-se então que, do ponto de vista radiológico, a realização de radiografia simples e de enema opaco são importantes aliados no diagnóstico da agenesia cólica pelo seu fácil acesso e custo reduzido. Como seu tratamento inevitavelmente é cirúrgico, a correta descrição dos achados de imagem auxilia no rápido seguimento clínico do caso.

REFERÊNCIAS

1. Figueirêdo SS, Ribeiro LHV, Nóbrega BB, Costa MAB, et al. Atresia do trato gastrointestinal: avaliação por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*. 2005;38(2):141-150.
2. Grosfeld JL, Ballantine TVN, Shoemaker R. Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg*. 1979;14:368-75.
3. Herman TE, Copen D, Skinner M. Congenital short colon with imperforate anus (pouch colon). Report of a case. *Pediatr Radiol*. 2000 Apr;30(4):243-6.
4. Grosfeld JL, Ballantine TVN, Shoemaker R. Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg*. 1979;14:368-75.

5. Arca MJ, Oldham KT. Atresia, Stenosis, and Other Obstructions of the Colon. *Pediatric Surgery*. 2012;1247–1253.
6. Bhat NA. Congenital pouch colon syndrome: a report of 17 cases. *Ann Saudi Med*. 2007 Mar-Apr;27(2):79-83.
7. Narasimharao KL, Yadav K, Mitra SK, et al. Congenital short colon with imperforate anus (pouch colon syndrome). *Ann Pediatr Surg*. 1984;1:159-7.
8. Herman TE, Coplen D, Skinner M. Congenital short colon with imperforate anus (pouch colon). Report of a case. *Pediatr Radiol*. 2000 Apr;30(4):243-6.
9. Akgür FM, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Colonic Atresia and Hirschsprung's Disease Association Shows Further Evidence for Migration of Enteric Neurons. *J Pediatr Surg*. 1993; 28 (4):635–636.
10. Ishfaq M, Ahmad UF, Manzoor S. Hirschsprung's disease; diagnosis and management: experience at Ibn-e-Siena and Nishtar Hospital, Multan. *Professional Med J*. 2014;21(1): 020-026.
11. Yurtçu M, Esen HH, Günel E. Colon agenesis with ileovesical fistula and anorectal malformation. *J Pediatr Surg*. 2010;45(2)e1-3.
12. Rashi R, Kumar A, Singh RJ, Dudhani S, Sinha AK, Kumar B. Colonic Agenesis with Anorectal Malformation - Rarest Variant of Congenital Short Colon. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2022 Nov-Dec;27(6):778-780.
13. Zundel S, Obermayr F, Schaefer JF, Fuchs J. Hirschsprung disease associated with total colonic agenesis and imperforate anus – Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2010;45:252-4.

Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Departamento de Clínica Médica, Av. Marechal Campos, 1355, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: AJDPMG, RRS, RAFM. Aquisição de financiamento: AJDPMG. Investigação: AJDPMG, RRS. Metodologia: AJDPMG. Tratamento e análise de dados: AJDPMG. Redação: AJDPMG, RRS. Revisão: RAFM. Aprovação da versão final: RAFM. Supervisão: RRS, RAFM.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago



Artrite fúngica por *Exophiala* em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso

Exophiala fungal arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus: case report

Claudia Correa Ribeiro^{1,2}, Rodrigo Mazzini Calmon Alves¹, Luciana Batista da Silva¹, Isac Ribeiro Moulaz¹, Mariana de Oliveira Macabú¹, Pietra Zava Lorencini¹, Érica Vieira Serrano¹, Lídia Balarini da Silva¹, Renata Scarpato Careta¹, Rafael Burgomeister Lourenço¹, Fabíola Assad Antunes¹, Ketty Lysie Libardi Lira Machado^{1,2}, Valeria Valim^{1,2}

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

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

claudiac_ribeiro@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Anna Júlia Del Piero Marques Gomes, Ronaldo Rogério de Souza, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Bernardo Oliveira Pacheco.

Licença:

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

Submetido:

13/10/2024

Aprovado:

5/12/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: Fungos do gênero *Exophiala sp* são encontrados no solo e na matéria orgânica. Eles têm baixa virulência e geralmente são sintomáticos em indivíduos imunossuprimidos. As principais manifestações clínicas são alterações cutâneas ou subcutâneas, sendo raro o acometimento articular. **Relato de caso:** Relata-se um caso de paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em uso de terapia imunossupressora, apresentando quadro de monoartrite crônica de punho esquerdo, com diagnóstico de artrite séptica causada por fungo do gênero *Exophiala sp*, evidenciado através de análise histopatológica, cultura e micromorfologia da colônia do líquido sinovial. **Conclusão:** Trata-se da descrição do primeiro caso reportado em literatura de paciente com LES apresentando acometimento articular por *Exophiala sp*. O histopatológico e a cultura são padrão-ouro para o diagnóstico preciso da monoartrite fúngica. O diagnóstico precoce é essencial devido ao risco de cronicidade e mau prognóstico articular em pacientes que não recebem tratamento específico.

Palavras-chave: Artrite séptica. Imunossupressão. Feo-Hifomicose. *Exophiala*.

ABSTRACT

Introduction: Fungi of the genus *Exophiala sp* are found in soil and organic matter. They have low virulence and are generally symptomatic in immunosuppressed individuals. The main clinical manifestations are cutaneous or subcutaneous alterations, with joint involvement being rare. **Case report:** We report a case of a patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), on immunosuppressive therapy, presenting with chronic monoarthritis of the left wrist, with a diagnosis of septic arthritis caused by a fungus of the genus *Exophiala sp*, evidenced by histopathological analysis, culture and colony micromorphology of the synovial fluid. **Conclusion:** This is the first case reported in the literature of a SLE patient with joint involvement caused by *Exophiala sp*. Histopathology and culture are the gold standard for the precise diagnosis of fungal monoarthritis. Early diagnosis is essential due to the risk of chronicity and poor joint prognosis in patients who do not receive specific treatment.

Keywords: Septic arthritis. Immunosuppression. Phaeohyphomycosis. *Exophiala*.

INTRODUÇÃO

O gênero *Exophiala* compreende fungos dimórficos melanizados responsável por um espectro de doenças, entre elas feohifomicose, micetomas, cromblastomicoses e fungemia¹. Esses fungos são encontrados em locais úmidos, quentes e ambientes ricos em hidrocarbonetos tóxicos como lava-louças,² apresentam baixa virulência e, geralmente, o desenvolvimento de manifestações clínicas ocorrerá em indivíduos imunossuprimidos¹. A principal apresentação clínica da infecção são lesões cutâneas e superficiais, dependendo da espécie envolvida, mas infecções sistêmicas também têm sido relatadas². Foram encontrados dois casos na literatura de infecção por *Exophiala sp*, em paciente com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), apresentando acometimento subcutâneo, sem acometimento articular^{3,4}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de monoartrite pelo fungo *Exophiala sp*, acometendo homem adulto, previamente em tratamento para LES.

RELATO DO CASO

Homem de 60 anos, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentando os seguintes critérios diagnósticos: FAN nuclear homogêneo 1/5.120, anti-DNAs reagente, artrite, consumo de complemento, fotossensibilidade, anemia hemolítica e linfopenia. Recebeu quatro ciclos de rituximabe em 2018 devido à anemia hemolítica e, atualmente estava em uso de hidroxicloroquina 400 mg/dia, azatioprina 200 mg/dia e prednisona 20 mg/dia. Apresentou-se para consultar, sendo observada monoartrite no punho esquerdo, com evolução de seis meses. Ao exame físico, era evidente a presença de edema, calor, dor e redução da mobilidade articular no punho esquerdo. Optou-se pela realização de infiltração intra-articular do punho com 2ml de triancinolona. O procedimento foi sem complicações e houve melhora parcial dos sintomas, porém, após 20 dias apresentou piora do quadro articular, associado a adinamia e febre não aferida e presença

de manchas acastanhadas descamativas no dorso e no abdome (Figura 1).

FIGURA 1. Presença de manchas acastanhadas com descamação periférica no abdome

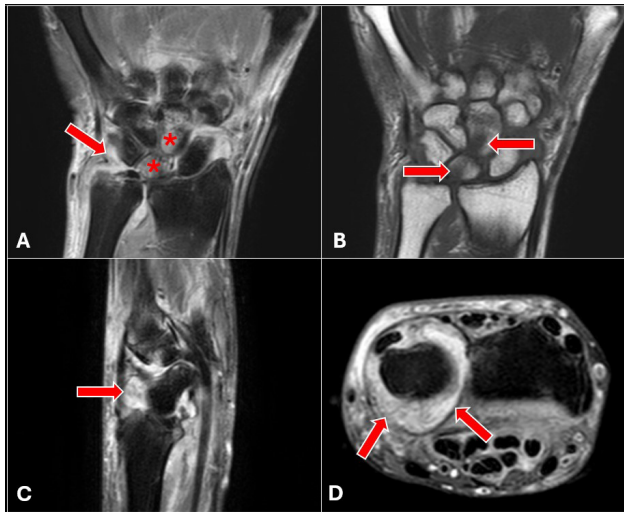


Fonte: Produção dos autores (2024).

A artrocentese guiada por ultrassonografia revelou sinovite com sinal do *power doppler* grau 3, derrame e tenossinovite exuberante do carpo, flexores e extensores do punho esquerdo. O líquido sinovial coletado, tinha aspecto purulento, corroborando a hipótese de artrite infecciosa, por isso, foi iniciada antibioticoterapia com ceftriaxona e oxacilina, sendo posteriormente alterada para piperacilina e tazobactam, devido persistência da artrite.

A ressonância do punho esquerdo mostrou derrame articular moderado nos compartimentos radioulnar, ulnocarpal, radiocárpico e intercarpal distais, acompanhado de espessamento e realce difuso da sinóvia, além de edema dos planos pericapsulares, com foco de edema e realce na medula óssea dos ossos do carpo, sem áreas de hipossinal em T1, sugestivos de osteíte reacional, afinamento difuso do revestimento condral radiocarpal e intracapsular, com áreas de exposição óssea e edema subcondral, tenossinovite dos extensores e flexores (Figura 2).

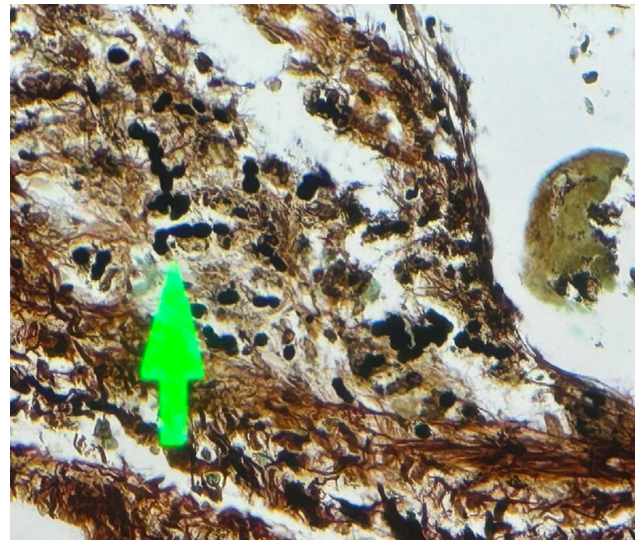
Como a cultura para pesquisa de bactérias e fungos do líquido sinovial (LS) foi negativa, optou-se por biópsia sinovial do punho. O resultado anatomopatológico evidenciou cortes histológicos de te-

FIGURA 2. Ressonância do punho esquerdo

A: Sequência coronal T2 com saturação de gordura evidenciando derrame articular no compartimento pré-estiloide (seta) associado a áreas de edema ósseo no processo estiloide da ulna, semilunar e hamato (*). B: Sequência coronal T1 demonstrando focos de obliteração do sinal adiposo intramedular no semilunar e no capitato (setas), que indicam alta probabilidade de osteomielite. C: Sequência sagital T2 com saturação de gordura evidenciando moderado derrame articular abaulando o recesso radiocarpal dorsal (seta), com aspecto heterogêneo, indicando focos de espessamento sinovial. D: Sequência axial T2 com saturação de gordura também demonstrando moderado derrame articular no compartimento radioulnar distal (seta) com focos de espessamento sinovial (sinovite). Esses achados são compatíveis com quadro de piartrite e osteomielite. Fonte: Produção dos autores (2024).

cidos conjuntivo fibroso, tecido adiposo e sinóvia com inflamação crônica granulomatosa epitelióide e necrose focal supurativa, além de leveduras e hifas septadas, pequenas, com parede pigmentada (hifas demáceas), inclusive na impregnação pela prata (Grocott), sugerindo o diagnóstico de Feohifomicose (Figura 3). A cultura para fungos do tecido sinovial foi positiva para *fungos demáceos* (Figura 4) e a micromorfologia da colônia evidenciou se tratar da *Exophiala* sp. A raspagem das lesões cutâneas também apresentou hifas de parede acastanhada, compatíveis com fungos demáceos (Figura 5).

Após concluir o diagnóstico de artrite fúngica pela *Exophiala* sp, foi iniciado voriconazol 200 mg por via endovenosa 12/12 horas, com proposta de tratamento por 14 dias e, em seguida, troca para medicação oral no mínimo por seis meses, a depender da evolução clínica. Após início da terapia ocorreu redução da artrite no punho esquerdo, no entanto, o paciente apresentou reação alérgica ao voriconazol

FIGURA 3. Tecido sinovial demonstrando na coloração de Grocott-Gomori, inflamação granulomatosa epitelióide com necrose focal supurativa, envolvendo leveduras e hifas septadas, com paredes pigmentadas, compatíveis com fungos demáceos

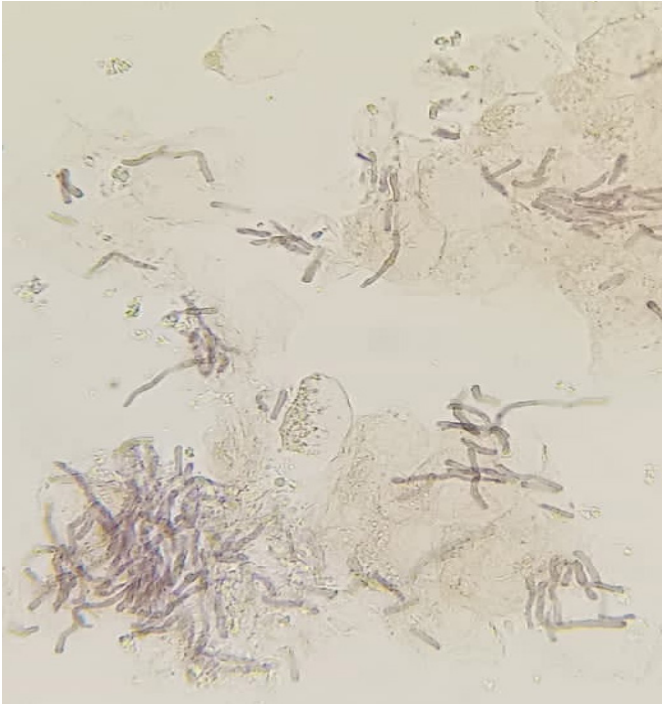
Fonte: Produção dos autores (2024).

FIGURA 4. Cultura para fungos do tecido sinovial demonstrando colônias filamentosas, cinza-escuro, compatíveis com fungos demáceos

Fonte: Produção dos autores (2024).

no 10º dia de tratamento, com exantema maculopapular pruriginoso na face, no tronco e nos membros e lesão de mucosa oral. Dessa forma, a medicação foi trocada para isavuconazol 200mg/dia com tempo terapêutico mínimo de seis meses. O paciente segue em tratamento, com melhora clínica inicial.

FIGURA 5. Micológico direito das escamas obtidas das manchas acastanhadas do abdome demonstrando hifas demáceas



Fonte: Produção dos autores (2024).

DISCUSSÃO

A incidência de infecções fúngicas aumentou nas últimas décadas, principalmente devido ao uso de imunossuppressores, transplantados, síndrome da imunodeficiência etc., incluindo o gênero *Exophiala*, considerado oportunista⁵. Compreende mais de 40 espécies, sendo algumas mais frequentes, tais como: *Exophiala dermatitidis*, *E. oligosperma*, *E. jeanselmi* e *E. xenobiotica*⁵.

A *Exophiala sp* está associada a ampla variedade de infecções, incluindo feo-hifomicose, micetomas, cromoblastomicose e fungemia²⁻⁹. Esses fungos podem ser isolados em lesões cutâneas ou subcutâneas após inoculação traumática, feridas ou sítios cirúrgicos contaminados. No entanto, também tem sido isolados dos tecidos cardíaco, ósseo, sistema nervoso central e pulmonar, possivelmente, consequência da disseminação hematogênica¹⁰. Casos sistêmicos e invasivos podem apresentar uma taxa de mortalidade de 25-80%⁵.

Mais da metade dos 121 relatos de casos de infecção pela *Exophiala* identificados nos últimos 10 anos

ocorreram em países asiáticos, com o maior número de casos no Japão, seguido pela China e Índia⁶. Em pacientes com diagnóstico de LES, os autores desse caso encontraram na literatura dois relatos de acometimento subcutâneo, descritos abaixo^{3,4}.

Murayama *et al.*³, relataram um caso de paciente com LES em uso de corticoterapia, apresentando nódulos subcutâneos nos membros inferiores, diagnosticado como infecção por *E. jeanselmi* com base em achados clínicos, histopatológicos e micromorfologia das colônias, sem descrição de sequenciamento do DNA.

Lin *et al.*⁴, reportaram um caso de paciente com LES em vigência de terapia imunossupressora com azatioprina, prednisona, hidroxicloroquina e ciclofosfamida que apresentou nódulos subcutâneos na perna direita e no dorso do pé, com anatomopatológico apresentando hifas e esporos marrom-amarrelados e após realizar sequenciamento do DNA foi identificada infecção por *E. spinifera*.

Após pesquisa apurada da literatura médica os autores desse relato não encontraram na literatura descrição de paciente com diagnóstico de LES e acometimento articular por *Exophiala sp*.

Apesar da infecção pelo fungo ser mais frequente em pacientes imunossuprimidos, devido associação a mutações CARD9, ou a imunodeficiências determinadas por tratamento medicamentoso, câncer e em transplantados, pode ocorrer em imunocompetentes, fato observado na maioria dos casos descritos em asiáticos⁵.

Alguns mecanismos têm sido propostos para expressar a virulência desses fungos, como por exemplo, na *E. dermatitidis*, a produção de exopolissacarídeo, determinante de termotolerância do fungo, bem como, sua capacidade de formar biofilme, auxiliando na resistência a medicamentos e na evasão imunológica. Outro fator importante para maior virulência é a característica de pigmentação do fungo, pois a melanina desempenha papel na proteção celular, funcionando como antioxidante, aumento na resistência celular e tendo papel imunossupressor durante a infecção fúngica, demonstrado através da supressão de produção de citocinas pró-inflamatórias⁵.

Para o diagnóstico é imprescindível a realização de cultura ou biópsia do local afetado, no qual

o histopatológico evidencia inflamação granulomatosa com células gigantes, apresentando elementos semelhantes a leveduras e hifas septadas de coloração acastanhada, características dos fungos demáceos¹⁻¹².

As opções terapêuticas são baseadas em relatos de casos, sendo que para lesões localizadas, a ressecção cirúrgica da lesão subcutânea é curativa. Nas formas disseminadas é necessário o início precoce de tratamento sistêmico com agentes antifúngicos⁸. Estudos de suscetibilidade *in vitro* mostraram benefício ao uso de posaconazol, itraconazol, voriconazol e anfotericina B. No entanto, o voriconazol pode ser superior em infecções relacionadas ao sistema nervoso central por sua capacidade de atingir bons níveis no líquido cerebrospinal⁸.

CONCLUSÃO

A artrite fúngica por *Exophiala* sp é manifestação rara, que merece atenção especial em imunossuprimidos. Relata-se o primeiro caso de infecção articular por *Exophiala* sp em paciente com LES em uso de imunossupressores. Dessa forma, ressalta-se que a biópsia e o histopatológico sinovial são necessários para o diagnóstico precoce e preciso em todas as monoartrites crônicas, principalmente no contexto de terapia imunossupressora, devido a possibilidade de infecção por diversos patógenos, inclusive, fungos. Por fim, enfatizamos a importância de cuidados ao realizar punções articulares em áreas potencialmente afetadas por infecções fúngicas, a fim de evitar a introdução de patógenos nas articulações. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são cruciais para melhorar o desfecho clínico.

REFERÊNCIAS

- Hoffmann C de C, Danucalov IP, Purim KSM, Queiroz-Telles F. Infecções causadas por fungos demáceos e suas correlações anátomo-clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):138-41.
- Morio F, Berre JYL, Garcia-Hermoso D, Najafzadeh MJ, de Hoog GS, Benard L, et al. Phaeohiphomycosis due to *Exophiala xenobiotica* as a cause of fungal arthritis in an HIV-infected patient. *Med Mycol*. 2012; 50(5):513-7.
- Murayama N, Takimoto R, Kawai M, Hiruma M, Takamori K, Nishimura K. A case of subcutaneous phaeohiphomycotid cyst due to *Exophiala jeanselmei* complicated with systemic lupus erythematosus. *Mycoses*. 2003; 46(3-4):145-8.
- Lin YP, Li W, Yang YP, Huang WM, Fan YM. Cutaneous phaeohiphomycosis caused by *Exophiala spinifera* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21(5):548-51.
- Kirchhoff L, Olsowski M, Rath PM, Steinmann J. *Exophiala dermatitidis*: Key issues of an opportunistic fungal pathogen. *Virulence*. 2019; 10(1):984-998.
- Nomura T, Yamawaki Y. Finger abscess caused by a black fungus, *Exophiala xenobiotica*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022; 10(10):4565.
- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohiphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(3):47-75.
- Li DM, Li RY, de Hoog GS, Sudhadham M, Wang DL. Fatal *Exophiala* infections in China, with a report of seven cases. *Mycoses*. 2021; 54(4):136-42.
- Cucé LC, Salebian A, Porto E, Melo NT, Lacaz C da S. Feo-hifomicoses em transplantada renal por *Exophiala dermatitidis* (Kano) de Hoog, 1977. 1986. *An. Bras. Derm.* 61(4):207-2011.
- Cown MC & Sahn EE. Subcutaneous phaeohiphomycosis and nocardiosis in a kidney transplant patient. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):863.
- Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(3):369-74.
- Sabbaga E, Tedesco-Marchesi LM, Lacaz C da S, Cucé LC, Salebian A, Heins-Vaccari EM, et al. Feo- Hifomicose subcutânea por *Exophiala Jeanselmei*: Registro de três casos em transplantados renais. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 1994; 36(2):175-183.
- Farina C, Punithaligham E, Ruggenti P, Goglio A. Phaeohiphomycotid soft tissue disease caused by *Pleurophomopsis lignicola* in a kidney transplant patient. *J Med Microbiol*. 1997; 46(8):699-703.
- Mesa A, Henao J, Gil M, Durango G. Phaeohiphomycosis in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 1999; 13(3):273-6.
- Bossler AD, Richter SS, Chavez AJ, Vogelgesang SA, Sutton DA, Grooters AM, et al. *Exophiala oligosperma* causing olecranon bursitis. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(10):4779-82.
- Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, de Hoog GS. Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the United States. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3713-20.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: CCR, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Investigação: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Metodologia: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Coleta de dados: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Tratamento e análise de dados: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Redação: CCR, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Revisão: VV, KLLLM. Aprovação da versão final: VV, KLLLM.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes sob o parecer número CAAE 80405724.5.0000.5071 e parecer de aprovação número 6.952.031.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcelos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.

Papiloma invertido nasossinusal simulando estesioneuroblastoma: um relato de caso

Sinonasal inverted papilloma simulating estesioneuroblastoma: a case report

Ernesto Nascimento Pozzatto¹, André Felipe Monteiro Gonçalves¹, Henrique Faria Ramos¹, Marcos Rosa-Júnior¹

RESUMO

Introdução: Os tumores nasais, paranasais e da base do crânio compõem lesões raras e geralmente agressivas. A clínica comumente é inespecífica e insidiosa, tendendo a levar estes pacientes a um mau prognóstico. Neste contexto, uma vez que no seu diagnóstico e no planejamento cirúrgico tornam-se imperativos a realização da biópsia e dos exames de imagem, descrevemos um relato de caso na qual um papiloma invertido (PI) simulava nas suas imagens radiológicas um estesioneuroblastoma (neuroblastoma olfatório) (ENB), com o objetivo de contribuir no diagnóstico diferencial de ambas as doenças. **Relato de caso:** Uma mulher de 69 anos queixava-se de obstrução nasal, cefaleia frontal e proptose à esquerda, de maneira que a rinoscopia evidenciou uma lesão expansiva na fossa nasal ipsilateral. Aos exames de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância magnética (RM), foi demonstrada uma lesão solidocística em haltere com envolvimento das fossas craniana anterior e nasal esquerda, centrada na placa cribiforme e associada a cistos periféricos intracranianos, achados clássicos de um ENB. A paciente foi submetida a frontoetmoidectomia esquerda com exérese do tumor nasal, mas a biópsia, no entanto, revelou tratar-se de um PI. **Conclusão:** Apresentamos um relato de caso de um PI na qual sua imagem simulava um ENB, tratando-se de uma manifestação atípica de uma doença rara. Espera-se, diante do exposto, que este trabalho colabore no auxílio ao diagnóstico diferencial de ambas as doenças. **Palavras-chave:** Papiloma invertido. Estesioneuroblastoma olfatório. Tomografia computadorizada. Ressonância magnética.

ABSTRACT

Introduction: Nasal cavities, paranasal sinuses and skull base tumors are rare and usually aggressive lesions. The clinic is generally nonspecific and insidious, tending to lead these patients to a poor prognosis. In diagnosis and surgical planning, biopsy and imaging tests are imperative. In this context, since biopsy and imaging exams become imperative in its diagnosis and surgical planning, we describe a case report where an inverted papilloma (IP) mimicked an esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) (ENB) in radiological images, aiming to contribute to the differential diagnosis of these two conditions. **Case report:** A 69-year-old woman complained of nasal obstruction, frontal headache and left-sided proptosis with the rhinoscopy revealing an expansive lesion in the ipsilateral nasal fossa. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) reviewed a solidocystic dumbbell lesion involving the anterior and left nasal fossae, centered on the cribriform plate and associated with intracranial peripheral cysts, a classic ENB findings. The patient underwent left frontoethmoidectomy with excision of the nasal tumor, but the biopsy, however, revealed an IP. **Conclusion:** We present a case report of a PI in which imaging on CT and MRI simulated an ENB, likely representing an atypical manifestation of a rare disease. It is hoped that, in light of the above, this work will aid in the differential diagnosis of both conditions.

Keywords: Inverted papilloma. Olfactory neuroblastoma. Computed tomography. Magnetic resonance imaging.

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

Correspondência:

ernestopozzatto@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Ernesto Nascimento Pozzatto, André Felipe Monteiro Gonçalves, Henrique Faria Ramos, Marcos Rosa-Júnior.

Licença:

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

Submetido:

13/10/2024

Aprovado:

12/11/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte prematura no mundo¹. O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sétimo mais comum, responsável por 5,7% das mortes por câncer². Os tumores nasais, paranasais e da base do crânio são um subgrupo dos CCP, sendo raros e geralmente agressivos, responsáveis por até 5% dos CCP e por 1% de todos os cânceres³.

Os sintomas iniciais dos CCP são inespecíficos e mais comumente incluem obstrução nasal, epistaxe, dor facial ou rinorreia persistente. Já na doença localmente avançada há sintomas como proptose, diplopia ou neuropatia craniana, correlacionando-se com a localização e extensão da doença⁴.

Devido ao caráter insidioso destes sintomas, a maioria dos pacientes tendem a ser diagnosticados quando o tumor está localmente avançado ou mesmo metastático, acarretando um prognóstico ruim. Neste contexto, além da biópsia, os exames de imagem axiais, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), são essenciais no diagnóstico⁴.

Dentre os CCP, o papiloma invertido (PI) representa até 4% de todos os tumores nasais primários, sendo geralmente de característica benigna. Sua etiologia ainda é incerta, mas suspeita-se que o tabagismo seja o principal fator de risco. A clínica é inespecífica e na endoscopia possui um aspecto típico em “framboesa”. Nos exames de imagem tende a revelar-se como uma lesão centrada no meato médio com realce em convoluções do tipo “cerebriforme”⁵⁻⁸.

Já o estesonuroblastoma (ENB) representa cerca de 3% de todos os tumores malignos nasossinusais, e embora seja de crescimento lento, é um tumor maligno agressivo que tem propensão a infiltrar-se localmente nos seios paranasais, cérebro e órbita, com altas chances de metástase. A sua clínica, assim como para o PI, é também inespecífica⁹⁻¹³.

Neste contexto, uma vez que no diagnóstico e o planejamento cirúrgico dos CPP tornam-se imperativos a realização dos exames de imagem, descrevemos um relato de caso na qual um PI simulava nas suas imagens radiológicas um ENB, tendo por objetivo o de contribuímos no diagnóstico diferencial de ambas as doenças.

RELATO DE CASO

Uma paciente de 69 anos, sexo feminino, queixava-se de obstrução nasal e cefaleia frontal há mais de 30 anos. Ao exame físico, foram identificados pólipos e proptose de olho esquerdo.

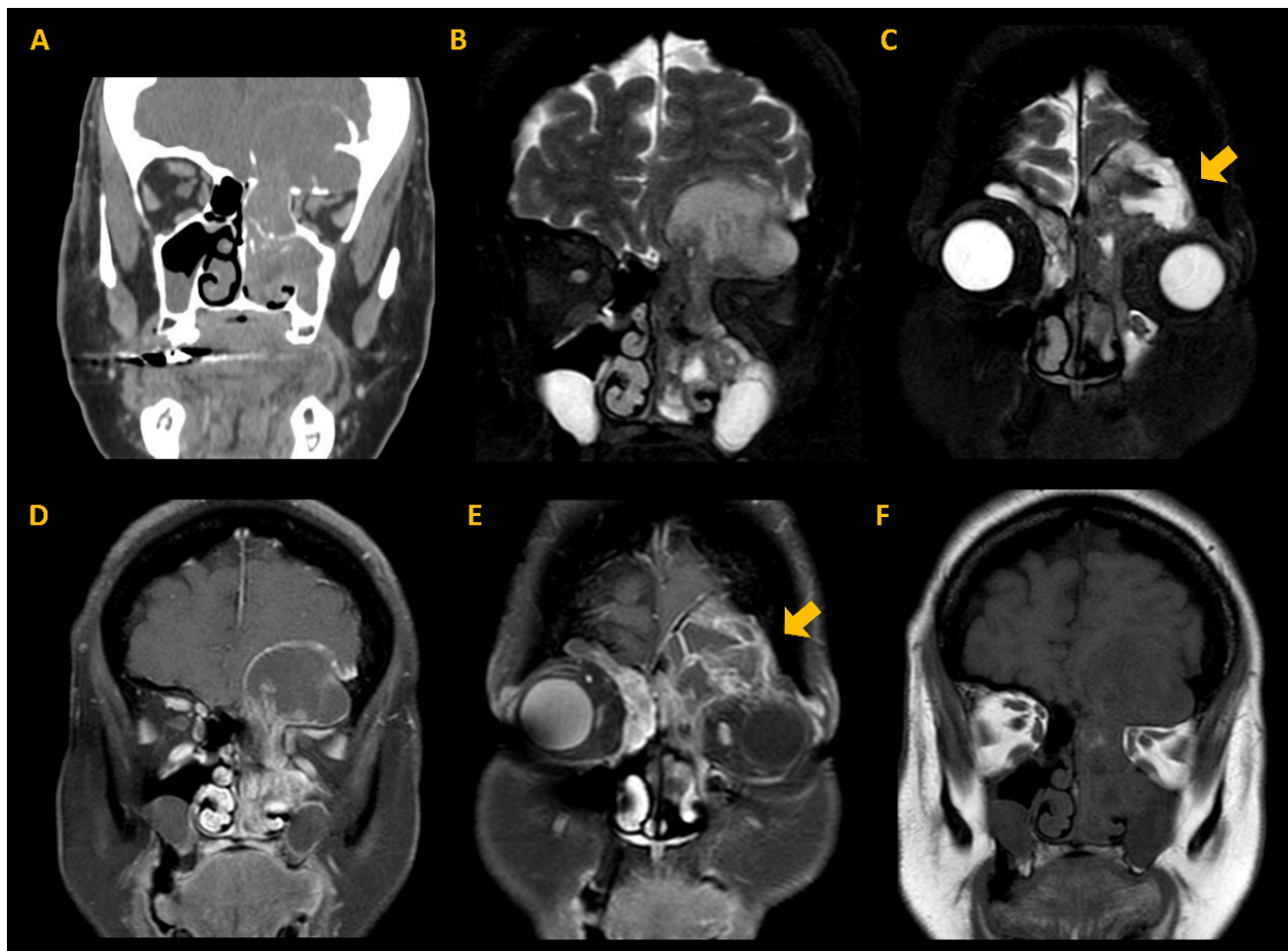
Na TC e na RM, foi revelada uma imagem heterogênea em halter com componente solidocístico, centrada na placa cribiforme esquerda, ocupando a fossa nasal e a fossa craniana anterior esquerdas, além de acometimento do nível do plano esfenoidal posteriormente, com importante efeito de massa, achados típicos de um ENB (Figura 1). A paciente foi submetida a frontoetmoidectomia esquerda com exérese do tumor nasal e correção de mucocele frontal, mas a biópsia, no entanto, revelou tratar-se de um PI.

DISCUSSÃO

Neste trabalho, apresentamos um relato de caso de um PI, comprovado por biópsia, na qual sua imagem simulava um ENB na TC e na RM, pois tratava-se de uma lesão com forma de haltere centrada na placa cribiforme, com sua porção superior na fossa craniana anterior e a porção inferior na cavidade nasal superior associado a cistos intracranianos na interface tumor-cérebro, que são achados clássicos e bastante sugestivos do ENB.

O PI acomete mais comumente homens brancos com idade média de 53 anos⁵. Apesar de benigno, as três características típicas do PI são i) taxa de recorrência relativamente alta, ii) agressividade local e iii) potencial de transformação maligna (atipia, displasia, carcinoma *in situ* e carcinoma espinocelular)⁶. Surgem mais comumente da parede nasal lateral e tendem a envolver mais comumente os seios paranasais, os etmoidais e maxilares^{5,7}. A clínica é de obstrução nasal inespecífica, rinorreia, cefaleia, hiposmia ou anosmia, epistaxe ou dor facial, sendo geralmente diagnosticado tardiamente (1 a 4 anos após o primeiro início dos sintomas). O diagnóstico definitivo é realizado por meio da biópsia, na qual é preciso ter cuidado com falsos positivos devido a existência conjunta com pólipos. Também é preci-

FIGURA 1. Sequências coronais na TC (A) e na RM ponderadas em T2 SPAIR (B e C), T1 SPIR pós-contraste (D e E), T1 sem contraste (F), demonstrando uma imagem heterogênea em haltere com componente sólido e cístico (setas), centrada na placa cribriforme esquerda, ocupando a fossa nasal esquerda e fossa craniana anterior



Fonte: Sistema de comunicação e arquivamento de imagens (*Picture Archiving and Communication System - PACS*) do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

so que se exclua a sua coexistência com carcinoma (carcinoma sincrônico)⁵. Já os exames de imagem são essenciais para determinar a localização e a extensão do tumor para o planejamento cirúrgico. A TC com contraste pode revelar uma lesão centrada no meato médio com realce em convoluções, do tipo “cerebriforme” (sua principal característica). A hiperostose focal tem um alto valor preditivo positivo (VPP) do local de implantação do tumor (89-95%). Caso haja erosão óssea, no entanto, haverá uma probabilidade aumentada de carcinoma sincrônico⁵. A RM possui alto VPP e alto valor preditivo negativo (VPN) para o diagnóstico da lesão, a qual na ponderação T2 mostra-se predominantemente hiperintensa ao músculo esquelético, e nas ponderações T2 e T1 C+ FS revela seu típico pa-

drão convoluto cerebriforme (seu desaparecimento ou a presença de necrose sugerem carcinoma sincrônico)^{5,8}. O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica, incluindo do periósteo, podendo ser não associado a radioterapia.

Já o ENB apresenta-se como uma lesão centrada na placa cribriforme, em forma de haltere, com sua porção superior na fossa craniana anterior e a porção inferior na cavidade nasal superior. A presença de cistos periféricos é altamente sugestiva de ENB. Desta forma, na TC sem contraste é possível notar remodelação óssea causando aumento do recesso olfatório com erosão óssea na placa cribriforme. Após a injeção do meio de contraste, há um realce homogêneo, podendo haver algumas áreas de hiporrealce caso exista necrose ou cistos periféricos.

Na RM, a ponderação T1 revela uma lesão de hipo a isossinal ao cérebro (áreas de hemorragia aparecem em hipersinal), havendo marcado realce homogêneo ao meio de contraste (áreas de necrose aparecem de maneira heterogênea). Na ponderação T2 há iso a hipersinal associada a áreas de degeneração cística. Há discreta restrição à difusão das moléculas de água⁹⁻¹¹.

A coexistência de um PI com um ENB em uma mesma lesão (colisão tumoral) é possível. Tal condição foi retratada em apenas dois relatos de caso na literatura, no entanto, ambas as lesões não se estendem para a cavidade craniana e a biópsia, nestes casos, comprovou os dois subtipos tumorais^{12,13}. Desta forma, é mais provável que estejamos diante de uma manifestação atípica de uma doença rara.

É preciso tomar nota, ainda, que exames de diagnóstico por imagem possuem limitações e que nem sempre haverá correlação perfeita entre a imagem e o resultado anatomopatológico.

Espera-se, diante do exposto, que este trabalho colabore no auxílio ao diagnóstico diferencial e no melhor entendimento de ambas as doenças, PI e ENB, uma vez que somente com o aumento no número dos relatos de casos descritos haverá substrato para o surgimento de consensos e diretrizes para o manejo eficaz dessas condições.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.
- Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72.
- Dutta R, Dubal PM, Svider PF, Liu JK, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*. 2015 Nov;125(11):2491-7.
- Thawani R, Kim MS, Arastu A, Feng Z, West MT, Taflin NF, et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):72-112.
- Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016 Nov;133(5):337-41.
- Pitak-Arnnop P, Bertolini J, Dhanuthai K, Hendricks J, Hemprich A, Pausch NC. Intracranial extension of Schneiderian inverted papilloma: a case report and literature review. *Ger Med Sci*. 2012;10.
- Cohn EM. *Neuroradiology, 3rd Edition, The Requisites. Neuroophthalmology*. 2011 Jan 16;35(1):55.
- Upadhyaya IB, Rao K. Sinonasal Inverted Papilloma: A Narrative Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct;74(-Suppl 2):1017-22.
- Fiani B, Quadri SA, Cathel A, Farooqui M, Ramachandran A, Siddiqi I, et al. Esthesioneuroblastoma: A Comprehensive Review of Diagnosis, Management, and Current Treatment Options. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:194-211.
- Dublin AB, Bobinski M. Imaging Characteristics of Olfactory Neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma). *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016 Feb;77(1):1-5.
- Wu K, Avila SA, Bhuyan R, Matloob A, Del Signore AG, Hadjipanayis C, et al. Orbital invasion by Esthesioneuroblastoma: a comparative case series and review of literature. *Orbit*. 2022 Feb;41(1):1-14.
- Pasquini E, Sciarretta V, Compadretti GC, Cantaroni C. A case report of inverted papilloma associated with esthesioneuroblastoma treated by endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 2003 May-Jun;24(3):181-2.
- Karam SD, Jay AK, Anyanwu C, Steehler MK, Davidson B, Debrito P, et al. Pathologic Collision of Inverted Papilloma with Esthesioneuroblastoma. *Front Oncol*. 2014 Mar 14;4:1-6.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: ENP, MRJ. Aquisição de financiamento: ENP, MRJ. Investigação: ENP, AFMG, MRJ. Metodologia: ENP, MRJ. Tratamento e análise de dados: ENP, MRJ. Redação: ENP, MRJ. Revisão: ENP, MRJ, AFMG, HFR. Aprovação da versão final: ENP, MRJ, AFMG, HFR. Supervisão: MRJ.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer número CAAE 67041023.7.0000.5071 e parecer de aprovação número 5.946.407.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.



Migração retrógrada espontânea de cálculo ureteral distal para cálice renal

Spontaneous retrograde migration of distal ureteral stone for renal calyx

Filipe Costa Toledo¹, Livia Guidoni², Ricardo Andrade Fernandes de Mello¹, Cláudio Ferreira Borges³

¹Programa de residência médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

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

³Programa de residência médica em Urologia, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:
filipect@outlook.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Filipe Costa Toledo, Livia Guidoni, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Cláudio Ferreira Borges.

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

Submetido:
4/11/2024

Aprovado:
15/12/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: A ureterolitíase é uma das principais causas de dor abdominal aguda no atendimento de urgência. Na maioria dos casos, o tratamento é conservador, com o próprio organismo expulsando o cálculo ao urinar. Porém, em raros casos, pode ocorrer a migração retrógrada espontânea do cálculo ureteral para o sistema pielocalicinal renal, que evolui com alívio ou resolução dos sintomas, contudo permanece o risco de novos eventos obstrutivos. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino foi diagnosticado com ureterolitíase distal próximo à junção ureterovesical, que foi abordada de maneira conservadora. Em dois dias, após ficar oligossintomático, foi realizada nova tomografia computadorizada que identificou retorno espontâneo do cálculo para o cálice renal. **Conclusão:** Este caso demonstra a importância do diagnóstico da ureterolitíase e do seu seguimento, que pode ser mais complexo do que o habitual, destacando a relevância da realização da TC neste contexto, principalmente para que se programe a melhor intervenção terapêutica, ou até mesmo, para que sejam evitados procedimentos desnecessários.

Palavras-chave: Ureterolitíase. Urolitíase. Litíase. Tomografia Computadorizada.

ABSTRACT

Introduction: Ureterolithiasis is one of the main causes of acute abdominal pain in emergency care. In most cases, treatment is conservative, with the body itself expelling the stone when urinating. However, in rare cases, spontaneous retrograde migration of the ureteral calculus to the renal pelvicalyceal system may occur, resulting in relief or resolution of symptoms, but the risk of new obstructive events remains. **Case report:** A male patient was diagnosed with distal ureterolithiasis near the ureterovesical junction, which was managed conservatively. After becoming oligosymptomatic within two days, another computed tomography scan was performed, which identified the stone's spontaneous migration to the renal calyx. **Conclusion:** This case demonstrates the importance of diagnosing ureterolithiasis and its follow-up, which can be more complex than usual, highlighting the relevance of performing CT in this context, especially to plan the best therapeutic intervention, or even to avoid unnecessary procedures.

Keywords: Ureterolithiasis. Urolithiasis. Lithiasis. Computed Tomography.

INTRODUÇÃO

A ureterolitíase é uma das principais causas de dor abdominal aguda no atendimento de urgência¹. Clinicamente o quadro é caracterizado por dor no flanco ou lombar, de início súbito, que pode estar associada a náuseas e vômitos. Isso decorre da passagem do cálculo pelo ureter, que pode obstruir de forma intermitente ou permanente o fluxo urinário, causando os sintomas citados². A prevalência da urolitíase está aumentando em todo mundo e estima-se que até 12% da população geral pode desenvolver a doença ao decorrer da vida, acarretando no crescimento da demanda em serviços de urgência^{3,4}.

Múltiplos fatores de risco podem influenciar no desenvolvimento da doença. A baixa ingestão de líquidos, com conseqüente concentração da urina e formação dos cristais, é o mais associado. Outros fatores estabelecidos são medicamentos litogênicos, como indinavir (antirretroviral) e sulfadiazina (antibiótico), além de doenças metabólicas, incluindo os distúrbios do cálcio^{2,4}.

Na maioria dos casos, o tratamento é conservador, utilizando analgésicos e AINEs, ou até mesmo alfa-bloqueadores, com o próprio organismo expulsando o cálculo ao urinar⁵. Tratamentos intervencionistas como litotripsia, nefrolitotomia percutânea ou remoção ureteroscópica podem ser indicados em situações específicas⁴. Em raros casos, como este aqui relatado, pode ocorrer a migração retrógrada espontânea do cálculo ureteral para o sistema pielocalicinal, que resulta no alívio ou resolução completa dos sintomas, permanecendo o risco de novos episódios obstrutivos.

RELATO DO CASO

Paciente de 57 anos, sexo masculino, apresentou dor abdominal intensa do tipo cólicas na fossa ilíaca esquerda, procurando o serviço de urgência. Foi então iniciado o tratamento sintomático, com anti-inflamatório não esteroidal (AINE), e solicitada tomografia computadorizada (TC) do abdome total sem contraste.

Na TC, foi identificada a presença de um cálculo impactado próximo à junção ureterovesical (JUV) esquerda, medindo 5mm (936 UH), com leve dilatação do sistema pielocalicinal a montante (Figuras 1 e 2), sem evidência de outros cálculos pielocaliciais (Figura 3). Perante o encontrado nos exames clínico e de imagem, foi escolhida uma conduta expectante com manutenção do AINE.

FIGURA 2. Cálculo (seta) e dilatação ureteral (cabecinhas de seta)



Fonte: Os autores.

FIGURA 1. Tomografia computadorizada - (a) axial e (b) coronal. Cálculo no ureter distal esquerdo com dilatação do sistema coletor a montante



Fonte: Os autores.

FIGURA 3. Tomografia de abdome no plano coronal, demonstrando a ausência de cálculo nos cálices do rim esquerdo no exame tomográfico de admissão (seta)



Fonte: Os autores.

Após 2 dias, o paciente encontrava-se oligossintomático e sem evidências de eliminação do cálculo. Por fim, foi realizada nova TC sem contraste na qual não foi mais observado o cálculo na JUV esquerda. Porém, havia um cálculo com os mesmos aspectos e dimensões no grupamento calicinal do terço médio do rim esquerdo (Figura 4), além da ausência de litíase vesical.

Diante disso, foi aventada a hipótese de migração retrógrada espontânea do cálculo, e optado por não realizar procedimentos adicionais neste momento

e continuar o acompanhamento da nefrolitíase de forma ambulatorial.

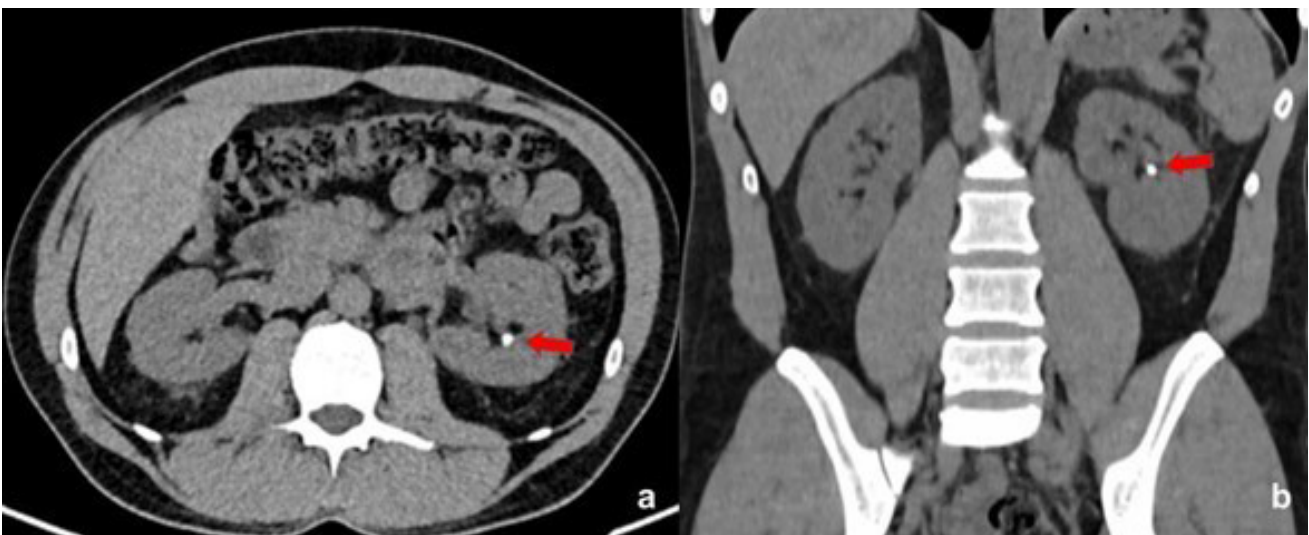
DISCUSSÃO

A prevalência da urolitíase está aumentando em todo o mundo devido ao estilo de vida com alto consumo de produtos processados, com taxa variando entre 1 e 20% da população. A doença é cerca de duas a três vezes mais comum nos homens do que nas mulheres e a faixa etária varia entre 20 e 49 anos. Ressalta-se que aproximadamente 50% dos pacientes podem ter recorrência do quadro de cólica renal em até 10 anos^{2,6,7}.

Fisiologicamente, o fluxo urinário segue no sentido dos rins para a bexiga, passando pelos ureteres, e posteriormente da bexiga para o meio externo, por meio da uretra. Existem alguns mecanismos no sistema urinário que tendem a garantir o movimento anterógrado da urina, como a peristalse ureteral e as constrições na junção ureteropélvica (JUP) e ureterovesical (JUV)^{3,9}. Portanto, a migração retrógrada espontânea de um cálculo ureteral para a pelve renal não é esperada em um quadro de ureterolitíase, sendo um caso raro, com pouquíssimos relatos na literatura.

Para Khan *et al.*⁸, uma teoria plausível é que durante a passagem do cálculo pelo ureter ocorra um distúrbio do peristaltismo, que cursaria com ondas

FIGURA 4. Tomografia computadorizada - (a) axial e (b) coronal. Cálculo no grupamento calicinal médio do rim esquerdo, sem evidência de dilatação



Fonte: Os autores.

de contrações reversas e, conseqüentemente, contribuiria para a migração retrógrada. Outra teoria, proposta por Fallatah *et al.*⁹, é que o mecanismo renal de redução da taxa de filtração glomerular causada pela hidroureteronefrose como também a dilatação do sistema pielocalicinal exacerbada por prática de exercício físico, em conjunto, facilitariam o retorno do cálculo para a região pielocalicinal. A redução da filtração glomerular com conseqüente diminuição da peristalse decorrente do uso de anti-inflamatórios não esteroidais, que são comumente utilizados para aliviar a cólica renal, podem ter alguma relação com o deslocamento retrógrado do cálculo¹⁰.

Na avaliação de um paciente apresentando litíase ureteral em qualquer parte do seu trajeto, deve-se levar em consideração alguns fatores para decidir entre uma conduta expectante ou um tratamento intervencionista. Pequenos cálculos ureterais com medida menor que 10mm, localização no ureter distal sem obstrução, e uso de anti-inflamatórios, são preditivos de resolução espontânea do quadro¹¹.

Para auxiliar no diagnóstico e tratamento, a TC de abdome total é o método considerado padrão-ouro e o mais utilizado, pois é muito sensível e específico, conseguindo avaliar a presença ou ausência de calcificações no trato urinário e suas possíveis complicações, como a dilatação pielocalicinal^{2,8}. Nos casos que requeiram tratamento cirúrgico, é recomendável realizar uma TC no pré-operatório de ureterolitíase, pois em alguns pacientes o cálculo pode ser expelido em até 24 horas antes do procedimento, reduzindo assim chances de complicações decorrentes da anestesia e da manipulação cirúrgica¹².

Ao optar pelo tratamento expectante com uso de anti-inflamatórios, como foi realizado com o paciente do caso, é esperado que o cálculo siga o fluxo anterógrado do sistema urinário para o meio externo, aliviando os sintomas ao ser expelido. Em raríssimos casos registrados na literatura, a resolução do quadro álgico não se dá pela expulsão do cálculo e sim pelo retorno do mesmo para a pelve e cálices renais, como ocorrido com o paciente em questão⁵. Em dois dias, o cálculo que se encontrava próximo à junção ureterovesical esquerda, retornou para o grupamento calicinal, com alívio dos sintomas. Importante ressaltar que o paciente realizou ambas as

tomografias computadorizadas no mesmo serviço, seguindo o mesmo protocolo. Além disso, ele não possuía outros cálculos no trato pielocalicinal estudado e as características do cálculo, como medida e densidade, se mantiveram iguais, sendo improvável o surgimento de um novo cálculo neste pequeno intervalo de tempo.

CONCLUSÃO

Este caso demonstra a importância do diagnóstico da ureterolitíase e do seu seguimento por exames de imagem, que pode ser mais complexo do que o habitual, devido à possibilidade de o cálculo migrar retrogradamente de maneira espontânea, deixando o paciente propenso à recorrência de novos episódios de cólica renal e suas complicações. Destaca-se a relevância da realização da TC neste contexto, principalmente antes dos procedimentos cirúrgicos, para que se programe a melhor intervenção terapêutica, ou até mesmo, para que sejam evitados procedimentos desnecessários.

REFERÊNCIAS

1. Cervellin G, Mora R, Ticinesi A, Meschi T, Comelli I, Catena F et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban emergency department: retrospective analysis of 5,340 cases. *Ann Transl Med.* 2016;4(19):362-70.
2. Portis, AJ, Sundaram CP. Diagnosis and initial management of kidney stones. *Am Fam Physician.* 2001;63(7):1329-38.
3. Alelign T, Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts. *Adv Urol.* 2018.30683651.
4. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: a review of the literature. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):699-706.
5. Miah S, Connor MJ, Wiseman O, Shah N. Retrograde migration of a vesicoureteric junction calculus: a potential pitfall of the noncontrast limited pelvic computerized tomography. *Urol Ann.* 2021;13(1):80-2.
6. Zhang L, Zhang X, Pu Y, Zhang Y, Fan J. Global, regional, and national burden of urolithiasis from 1990 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Clin Epidemiol.* 2022;14 971-983.
7. Borumandnia, N., Fattahi, P., Talebi, A. longitudinal trend of urolithiasis incidence rates among world countries during past decades. *BMC Urol.* 2023;23(166):2-9.

8. Khan Z, Yaqoob AA, Bhatti TA. Spontaneous retrograde migration of ureterovesical junction stone to the kidney: first ever reported case in the English literature in human. *Urol Ann.* 2016;8(2):229-32.
9. Fallatah M, Tahaine S, Abu Mughli R, Fallatah SM. Upward migration of a ureteric stone in a military trainer: a case report. *Res Rep Urol.* 2017; 19(9):15-7.
10. Davenport K, Waine E. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in renal colic. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;28;3(5):1304-10.
11. Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan YK, Deng YL et al. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *Int J Urol.* 2019;26(7):688-709.
12. Youssef FR, Wilkinson BA, Hastie KJ, Hall J. Is pre-operative imaging essential prior to ureteric stone surgery? *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(6):428-31.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: FCT, LG, RAFM. Metodologia: FCT, LG, RAFM. Coleta de dados: FCT, LG, RAFM. Redação: FCT, LG, RAFM, CFB. Revisão: FCT, LG, RAFM, CFB. Aprovação da versão final: FCT, LG, RAFM, CFB.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes sob o parecer número CAAE 74121823.8.0000.5071 e parecer de aprovação número 6.563.311.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadowsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Eugênio Netto, 55, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29055-270.

Sucesso reprodutivo em paciente feminina com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico pós fertilização *in vitro*: relato de caso

Reproductive success in a female patient diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism after in vitro fertilization: case report

Julianny Guerra Rodrigues¹, Layza Merizio Borges¹

RESUMO

Introdução: O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HHC) é uma condição genética rara, caracterizada por baixos níveis de gonadotrofinas e esteroides sexuais na ausência de anormalidades anatômicas e funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, sua incidência é de aproximadamente 1:10.000 – 1:8.6000 e a razão entre homens e mulheres é de 3,6:1. A reposição hormonal pode ser usada em pacientes sem desejo reprodutivo, visando surgimento dos caracteres sexuais secundários, e em vigência de desejo reprodutivo, objetiva-se a ovulação e produção de espermatozoides. **Objetivo:** Objetiva-se através deste relato de caso enriquecer a bibliografia sobre o assunto e acrescentar à comunidade científica, dada a raridade do caso e escassez de conteúdo científico sobre saúde reprodutiva em mulheres com HHC. **Relato de caso:** Paciente, 40 anos, nuligesta, diagnosticada com HHC procurou atendimento devido desejo reprodutivo, o casal realizou, inicialmente, tentativas em 2018, sem sucesso, e realizaram nova busca pelo procedimento em 2021, quando foi submetida à nova estimulação ovariana, aspiração folicular e fertilização, obtendo cinco embriões, submetidos a análise genética pré-implantacional, selecionando os euplóides para transferência. Foi então realizada transferência de dois embriões com sucesso de implantação e evolução de um deles com nascimento de recém-nascido saudável. **Conclusão:** Além da incidência discrepante entre os sexos, tornando o diagnóstico de HHC ainda mais raro no sexo feminino, o momento do diagnóstico nestes casos pode ocorrer de forma mais tardia. Técnicas reprodutivas de baixa complexidade podem ser ofertadas, mas uma parcela importante dessas pacientes precisarão de técnicas de reprodução assistida.

Palavras-chave: Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. Técnica de reprodução assistida. Fertilidade. Reserva ovariana.

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypogonadotropic hypogonadism (HHC) is a rare genetic condition, characterized by low levels of gonadotropins and sex steroids in the absence of anatomical and functional abnormalities of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, its incidence is approximately 1:10,000 – 1: 8,6000 and the male to female ratio is 3.6:1. Hormone replacement can be used in patients without reproductive desire, aiming at the emergence of secondary sexual characteristics, and in the presence of reproductive desire, the objective is ovulation and sperm production. **Objective:** Given its extremely low incidence, good evidence relevant to several aspects for reproductive medicine in HHC is weak. That said, this case report is intended to enrich the bibliography on the subject and add to the scientific community. **Case report:** Patient, 40 years old, nulligest, diagnosed with HHC sought medical care due to reproductive desire, the couple initially made attempts in 2018, without success, and carried out a new search for the procedure in 2021, when she underwent new ovarian stimulation, follicular aspiration and fertilization, obtaining five embryos, subjected to pre-implantation genetic analysis, selecting euploids for transfer. Two embryos were then transferred, with successful implantation and one of them evolving into a healthy newborn. **Conclusion:** In addition to the discrepant incidence between genders, making the diagnosis of HHC even rarer in females, the moment of diagnosis in these cases may occur later. Low-complexity reproductive techniques can be offered, but a significant proportion of these patients will need assisted reproduction techniques.

Keywords: Congenital hypogonadotropic hypogonadism. Assisted reproductive techniques. Fertility. Ovarian reserve.

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

Correspondência:

juliannyguerra3@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Julianny Guerra Rodrigues, Layza Merizio Borges.

Licença:

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

Submetido:

6/10/2024

Aprovado:

20/11/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito é uma condição genética rara, caracterizada por baixos níveis de gonadotrofinas e esteroides sexuais na ausência de anormalidades anatômicas e funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, podendo cursar com puberdade incompleta ou ausente e infertilidade¹.

Os mecanismos que comandam o tempo correto da puberdade não são totalmente compreendidos, além disso, fatores como bem-estar geral, nutrição, fatores genéticos, alterações ambientais, tais como desregulação endócrina, química, mudança social, parecem desempenhar um papel^{2,3}.

O centro de pulso de GnRH é o principal regulador da puberdade através do seu controle sobre secreção das gonadotrofinas hipofisárias e é ativo ainda na vida fetal. Como resultado, os níveis de gonadotrofinas mudam durante o desenvolvimento fetal, na infância, puberdade e idade adulta⁴.

De acordo com duas grandes séries de pacientes, a causa mais frequente de atraso puberal em ambos os sexos é o atraso constitucional de crescimento e puberdade (ACCP). As demais principais etiologias são hipogonadismo hipogonadotrófico funcional/adquirido (lesões infecciosas ou infiltrativas da hipófise, hiperprolactinemia, trauma encefálico, radiação no cérebro/hipófise, exercícios exaustivos, abuso de álcool ou drogas, doença sistêmica), hipogonadismo hipergonadotrófico (insuficiência gonadal) e hipogonadismo hipogonadotrófico congênito^{2,5}.

A incidência do hipogonadismo hipogonadotrófico é de aproximadamente 1:10.000 – 1:8.600¹ e a razão entre homens e mulheres é de 3,6:1⁶. A forma congênita pode ainda ser dividida naquela que cursa com anosmia (síndrome de Kallmann) e sem anosmia (idiopático), sendo a síndrome de Kallmann presente em 2/3 dos casos¹.

Nas pacientes do sexo feminino, 10% dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito apresentam menarca, 50% apresentam telarca e 80% pubarca⁷. Fator este que contribui de forma impactante para o diagnóstico tardio ou mesmo subdiagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico em mulheres.

Quanto ao tratamento desses pacientes, a reposição androgênica ou terapia sequencial de estrogênio e progesterona podem ser usados em pacientes sem desejo reprodutivo, com o objetivo de estimular o surgimento dos caracteres sexuais secundários assim como os ciclos menstruais. Em vigência de desejo reprodutivo, está recomendado o uso de hormônios para estimular a normalização dos níveis hormonais e, em alguns casos, a ovulação ou produção de espermatozoides, visando uma gestação natural, como o uso gonadotrofina menopausal humana (hMG) seguido da gonadotrofina coriônica humana (hCG) para maturação folicular. O pulso de GnRH também é uma opção⁸.

Entretanto, muitos pacientes podem não obter sucesso com esse método, necessitando de tratamentos de reprodução assistida, como Inseminação Intrauterina (IUI), Fertilização in vitro e Transferência Embrionária (FIV-ET), Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI) e Extração Testicular de Espermatozoides (TESE)⁸.

Há evidência limitada para resposta ovariana e resultados reprodutivos em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que realizaram fertilização in vitro (FIV). Alguns estudos mostraram resultados semelhantes de FIV nesses pacientes e em pacientes com outras causa de infertilidade⁹.

Dada a incidência extremamente baixa de hipogonadismo hipogonadotrófico, principalmente no público feminino, evidências relevantes em vários aspectos para medicina reprodutiva nessas pacientes são escassas. Notamos necessidade de documentar este relato de caso de sucesso reprodutivo em paciente com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico submetida à técnica de reprodução assistida para enriquecer a bibliografia sobre o assunto e acrescentar à comunidade científica.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 40 anos, nuligesta, casada, com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (deficiência isolada de gonadotrofinas de origem hipotalâmica). O diagnóstico baseou-se na história de amenorreia primária aos 15 anos de idade, associada a ausência de caracteres sexuais se-

cundários e níveis séricos suprimidos de FSH, LH e estradiol. Na ocasião, foi descartada a síndrome de Kallmann, pois a paciente não apresentava anosmia, discinesia, daltonismo ou ictiose; e tumor de hipófise, através de tomografia computadorizada da sela túrcica, que se mostrou dentro da normalidade. O cariótipo da paciente também se apresenta dentro da normalidade (46, XX). Assim que o diagnóstico foi firmado, foi prescrito para a paciente o uso de estrogênio conjugado (Premarin®), com subsequente desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e menarca, corroborando ainda mais para o diagnóstico. O hormônio foi mantido dos 15 aos 20 anos de idade. Após os 20 anos, o Premarin® foi substituído pelo Gynera® (etilnilestradiol 0,03 mg + gestodeno 0,075 mg), para promover maior proteção do endométrio, e a paciente manteve ciclos menstruais regulares.

Aos 37 anos, a paciente apresentou desejo reprodutivo e, junto ao seu cônjuge, de 35 anos, procurou o serviço de reprodução assistida do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, na ocasião. Ela apresenta história patológica pregressa de hipotireoidismo, e fazia uso de levotiroxina 50 mcg (Levoid®). O parceiro é ex-tabagista, apresentando sobrepeso e dislipidemia e possui uma filha hígida de outro relacionamento.

À investigação dos fatores de infertilidade conjugal, foi detectado, além do hipogonadismo gonadotrófico, uma oligospermia leve. O casal realizou, inicialmente, tentativas de indução hormonal da ovulação, sem sucesso, pois a paciente não apresentou ovulação. Em 2018, foram submetidos à fertilização *in vitro*. Para o estímulo ovariano foram utilizados os seguintes hormônios: menopurina 225 UI/ dia (Menopur®) por 14 dias, acetato de cetrotrelax 0,25 mg/ dia (Cetrotide®), por 4 dias, e alfacoriogonadotrofina hCG recombinante 250 mcg/0,5 mL (Ovidrel®) – dose única. Na aspiração folicular, foram obtidos sete óvulos maduros, sendo que cinco foram fertilizados, obtendo-se 5 embriões em terceiro dia (D3), que foram criopreservados.

Para a transferência embrionária intrauterina, o preparo endometrial foi realizado com os hormônios valerato de estradiol 6 mg/dia (Primogyna®) associado a progesterona micronizada 600 mg/dia (Utrogestan®). A paciente realizou três

transferências embrionárias intrauterinas, não apresentando implantação embrionária em nenhuma delas.

Em 2020, o casal procurou novo atendimento em clínica de reprodução assistida privada em Vitória/ES. Foram realizados novos exames para investigação dos fatores de infertilidade. Em relação ao fator feminino, foi constatada boa reserva ovariana (Hormônio Anti-mulleriano = 2,43) e função tireoideana adequada (TSH = 1,9). Foram realizados exames para investigação de trombofilia, que se mostraram normais e avaliação da cavidade endometrial através da histeroscopia diagnóstica sendo descartadas patologias intracavitárias que poderiam constituir obstáculo à implantação embrionária.

Quanto ao fator masculino, foi realizado novo espermograma, que demonstrou oligospermia (concentração de espermatozoides/ml de 3.900.000) e aumento da fragmentação do DNA espermático (28%), associado à varicocele. O cônjuge da paciente foi encaminhado ao andrologista e realizou cirurgia de varicocele em fevereiro de 2021. Após 3 meses, foi realizado novo espermograma, que estava normal (volume 2,0 ml/ concentração espermatozoides/ml 122.000.000/ móveis progressivos 49%/ vivos 69%/ normais 11%).

Diante das falhas de implantações embrionárias anteriores, foi proposta nova estratégia de protocolo hormonal, com uso de gonadotrofina combinada recombinante (Pergoveris®), objetivando melhor desenvolvimento folicular. Além disso, devido à idade feminina avançada para fertilidade (40 anos), foi sugerido manter a evolução embrionária na incubadora até o estágio de blastocisto, seguido de biópsia embrionária e análise genética pré-implantacional (PGT-A), a fim de triar os embriões geneticamente, selecionando os embriões euploides para transferência.

Em maio de 2021, a paciente iniciou o estímulo hormonal ovariano, em que foi utilizado Pergoveris® 225 UI/dia por 14 dias, acetato de cetrotrelax 0,25 mg/ dia (Cetrotide®), por 4 dias, e alfacoriogonadotrofina hCG recombinante 250 mcg/0,5 mL (Ovidrel®) – dose única, conforme ilustrado na Tabela 1.

A aspiração folicular ocorreu no dia 16/06/2021, em que foram obtidos 27 óvulos maduros, sendo que 19 foram fertilizados, obtendo-se 19 embriões

TABELA 1. Evolução do processo ovulatório

Data	Dia do Ciclo	Dia do Estímulo	FOD	FOE	Espessura endometrial
31/05/2021	2	1	*6,4,4,4,4,4,3,3,3	*4,3,3,3,3,2	7,2 mm
04/06/2021	6	5	*6,5,5,4,4,4,3,3,3,3,3,3,2,	*4,4,4,4,4,4,3,3,3,2	4,4 mm
07/06/2021	9	8	*11,10,9,8,8,8,7,7,7,7,4	*10,9,9,8,7,7,7,7,7,7	5,8 mm
09/06/2021	11	10	*14,13,13,12,12,11,10,10,9,9,8, 8,8,8,8,7,7,7,6,6,5	*14,12,10,10,10,9,9,9,9, 9,9,9,8,8,7,7,7,6,5,5	10,3 mm
11/06/2021	13	12	*17,17,16,14,13,13,12,12,12,12, 11,11,11,11,11,11,11,11,10,1 0,10,10,8	*17,13,12,12,12,12,12,1 2,12,11,11,11,10,10,10,1 0,10,10,10,10,10,9,9,9,9, 8,8,7,6	14,7 mm
14/06/2021	16	15	*23,22,21,21,20,19,19,19,18,1 7,15	*20,20,19,18,17,17,17,16, 16,15,15,14	15,7 mm

* Folículos do Ovário Direito (FOD); Folículos do Ovário Esquerdo (FOE). Fonte: Elaboração própria.

em terceiro dia (D3), 8 blastocistos expandidos em quinto dia (D5) e 5 blastocistos expandidos em sexto dia (D6), que foram biopsiados e criopreservados. Dos 13 embriões biopsiados, o casal optou por realizar a análise genética em 6 embriões, dos quais 2 se apresentaram euplóides e 4 apresentaram alterações genéticas, sendo descartados.

Em decorrência do histórico de falhas recorrentes de implantação embrionária, optou-se pela realização do exame ERA (*Endometrial Receptivity Array*) antes da transferência embrionária, com objetivo de analisar a receptividade endometrial individualizada da paciente. O resultado do exame foi endométrio pré-receptivo.

Para a transferência embrionária intrauterina, o preparo endometrial foi realizado com os hormônios valerato de estradiol 6 mg/dia (Primogyna[®]) e estradiol hemi-hidratado 0,6 mg (O-estrogel[®]) associado a progesterona micronizada 600 mg/dia (Utrogestan[®]) e progesterona gel vaginal 8% (Crinone[®]). Iniciou uma sequência de ultrassonografias transvaginais em 30 de junho de 2021, identificado como terceiro dia do ciclo menstrual, observando útero retrovertido de volume normal, a espessura endometrial evoluiu de 6,3 mm para 6,5 mm em 02 de julho de 2021 e 8,0 mm em 13 de julho de 2021. Optado pela transferência embrionária dos dois embriões euplóides em 19 de julho de 2021, correspondendo ao dia 16^o do ciclo menstrual e 14^o dia do estímulo ovariano.

A Fertilização *in vitro* obteve sucesso após o processo descrito acima e em 18 de agosto de 2021,

a paciente realizou a primeira ultrassonografia obstétrica que constatou gestação única, com presença de batimentos cardioembrionários e idade gestacional de 6 semanas e 6 dias. A gestação evoluiu sem intercorrências e culminou com parto cesáreo a termo, recém-nascido do sexo masculino.

DISCUSSÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HHC) congênito é uma condição genética rara, podendo cursar com puberdade incompleta ou ausente e infertilidade¹. A incidência do hipogonadismo hipogonadotrófico é aproximadamente 1:10.000 – 1:8.6000 e é uma condição ainda mais rara no sexo feminino com razão entre os sexos de 3,6:1^{1,6}.

Vale lembrar que além da incidência discrepante entre os sexos, tornando o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico ainda mais raro no sexo feminino, o momento em que o diagnóstico é dado nestes casos pode ocorrer de forma mais tardia. Isso se justifica pois após a primeira semana de nascimento, o nível plasmático de estrogênio proveniente da placenta declina, levando ao aumento da secreção pulsátil de GnRH e consequentemente elevação das gonadotrofinas e esteroides sexuais em crianças de ambos os sexos, com pico de secreção entre 1-3 meses de idade (minipuberdade)¹⁰. Essa condição abre uma janela de oportunidade para realização de diagnóstico precoce que só é verdade no sexo masculino visto que este apre-

senta manifestações clínicas mais evidentes, como o desenvolvimento de alguns caracteres sexuais, que estando ausentes podem levantar essa suspeita diagnóstica, enquanto, no sexo feminino, a minipuberdade provoca elevados níveis de gonadotrofinas que resultam no aumento do desenvolvimento folicular ovariano¹⁰ pela ativação transitória do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, já marcadores precoces de deficiência de gonadotrofinas não foram identificados⁵, desta forma, não apresentando janela de oportunidade clinicamente evidente para o diagnóstico precoce no sexo feminino.

É notório que o espectro clínico do hipogonadismo hipogonadotrófico congênito é altamente variável podendo ir de deficiência gonadal completa até deficiência gonadal parcial. A queixa mais prevalente é de amenorreia primária em quase 90% das mulheres com HHC. Menos de 10% das mulheres com HHC apresentam sangramento menstrual, que na maioria das vezes envolve um ou dois episódios de sangramento durante a adolescência antes da amenorreia crônica se instalar⁹. Oligomenorreia crônica foi reportada, mas sua frequência é considerada baixa^{9,11}. No caso relatado, a paciente em questão teve diagnóstico tardio, que se deu durante a adolescência, em decorrência do atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e amenorreia primária.

Atraso puberal é o marco para diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito na adolescência e este ainda permanece como um diagnóstico de exclusão. Entre 14 e 16 anos, dificilmente é possível diferenciar hipogonadismo hipogonadotrófico congênito e atraso constitucional do crescimento e puberdade (ACCP). Baixas doses de gonadotrofinas confirmam o diagnóstico.

O impacto psicológico do HHC é constantemente negligenciado. A ausência de hormônios sexuais e seu impacto na aparência física constitui grande causa de estresse psicológico. Esse mesmo estudo sugere que profissionais de saúde frequentemente não documentem de maneira adequada esses problemas e alguns pacientes tendem a rejeitar o impacto psicológico do desenvolvimento puberal deficiente. Especificamente, HHC pode estar acompanhado de ansiedade e depressão, e esses sintomas são frequentemente subestimados pelos médicos.

Baixa autoestima e distúrbio de autoimagem também foram reportados e pode evitar o desenvolvimento psicossocial adequado⁵. Além disso, é possível que a percepção errônea de sua infertilidade também contribua para seu mal-estar.

Os níveis de estradiol nas mulheres com esse diagnóstico são usualmente baixos ou, em casos pouco comuns em que são utilizados testes com maior sensibilidade, esse hormônio pode estar no limite inferior da normalidade durante a fase folicular. Além disso, baixos níveis de andrógenos (androstenediona e testosterona) são reportados nessas mulheres, apesar da concentração normal de sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), isso se justifica pela estimulação inadequada das células tecais pelos baixos níveis de LH que exibem um padrão pulsátil de secreção em muitos pacientes⁵.

O teste de GnRH pode ser útil para o diagnóstico, entretanto, foi pouco utilizado em mulheres com HHC e a maioria obteve um pico de LH atenuado em relação a mulheres normais¹¹.

O ultrassom transvaginal demonstrou uma redução significativa do volume ovariano em mulheres com HHC comparado com mulheres saudáveis em mulheres adultas com mesma idade e essa alteração possui relação com a severidade da deficiência de estradiol e atrofia endometrial⁵.

A inibina B é um marcador do número de folículos antrais e é secretado pelas células da granulosa. Poucos estudos avaliaram os níveis de inibina B em mulheres com HHC. Já a concentração de hormônio anti-mulleriano (AMH) foi significativamente menor em mulheres com HHC que em mulheres saudáveis, embora dois terços dos pacientes apresentem níveis séricos de AMH dentro da faixa normal. O subgrupo de mulheres com HHC com menor volume ovariano e contagem folicular antral apresentou níveis de AMH significativamente mais baixos, consistentes com níveis mais baixos de FSH. No entanto, baixos níveis de AMH não devem ser considerados um mau prognóstico de fertilidade, pois tanto a administração de GnRH pulsátil quanto a administração de gonadotrofina podem levar à fertilidade e serão acompanhadas por um aumento nos níveis séricos de AMH⁵.

Como dito acima, os níveis elevados de gonadotrofinas na minipuberdade desempenham impor-

tante papel no desenvolvimento folicular ovariano. Além disso, os níveis de estradiol (E2) começam a aumentar depois de uma semana do nascimento, estando associado também à foliculogênese, e sofrendo redução durante o segundo ano de vida. O aumento pós-natal de gonadotrofinas também induz a produção de inibina B e AMH pelas células da granulosa^{5,12}. A significância biológica da minipuberdade e suas consequências na capacidade reprodutiva ainda não são totalmente compreendidas. Esse período pode ser crítico para a saúde reprodutiva futura e merece investigação adicional.

Testes de reserva ovariana são usados para prever a resposta ao estímulo ovariano em tratamentos de reprodução assistida. Embora não haja nenhum exame perfeito para afirmar o prognóstico reprodutivo, a contagem de folículos antrais (AFC) e a dosagem de hormônio anti-mulleriano (AMH) possuem bom valor preditivo, sendo superiores à dosagem de FSH no 3º dia do ciclo menstrual^{5,9}. Embora evidências sugiram que AFC e AMH são ótimos preditores da reserva ovariana na população em geral, conhecimento da sua aplicabilidade clínica para pacientes com HH é fraca⁹.

Reposição androgênica ou terapia sequencial de estrogênio e progesterona podem ser usados em pacientes sem desejo reprodutivo, com objetivo de desenvolvimento de caracteres sexuais e regularizar o ciclo, enquanto a combinação de hCG e gonadotrofina menopausal humana (hMG) é usado para induzir fertilidade⁷, como o protocolo que foi utilizado no presente caso.

Técnicas de baixa complexidade podem ser ofertadas, mas muitas mulheres podem não obter sucesso com esses métodos já que a maioria visa corrigir a deficiência hormonal sem estimular ovulação propriamente dita, logo, uma parcela importante dessas pacientes precisarão de técnicas de reprodução assistida. Há evidência limitada para resposta ovariana e resultados reprodutivos em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que realizaram FIV. Alguns estudos mostraram resultados semelhantes de FIV nestes pacientes e em pacientes com outras causas de infertilidade⁵.

No estudo publicado por Yinjie Gao et al⁸ foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de ensaios retrospectivos com objetivo de determinar

a efetividade das técnicas de reprodução assistida na fertilidade de pacientes com HHC e similaridade dos resultados, quando comparado com pacientes com outras causas de infertilidade. Foi observado, então, que a taxa de gravidez nos pacientes com HHC foi de 48% entre mulheres e 46% entre homens e foi visto também que a taxa reduziu de acordo com aumento da idade, fator este que também possui influência direta nos resultados reprodutivos de pacientes com outras causas de infertilidade. Ainda neste estudo desempenhado por Yinjie Gao et al⁷, a gestação múltipla ocorreu em 30% e abortamento em 14,7%, valores estes que não aumentaram por se tratar de pacientes com HHC. Síndrome de hiperestimulação ovariana severa não foi observada em pacientes com HHC, apesar de ser necessário maiores doses de gonadotrofina.

Esses dados também foram corroborados por Gustavo N. Cecchino et al, que realizaram um estudo de coorte retrospectivo e observacional que incluíram mulheres inférteis com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico e mostraram que a taxa de fertilização e nascidos vivos foram similares entre as pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico e o grupo controle.

Por ser a técnica mais eficaz, com taxa de sucesso aproximada de 35%, optou-se pela realização de fertilização *in vitro* neste caso e em relação ao protocolo realizado no tratamento de fertilização *in vitro*, a paciente compareceu à clínica no terceiro dia da menstruação, para ser submetida à ultrassonografia transvaginal bidimensional de base que tinha como finalidade certificar que a mesma se encontrava apta ao tratamento, através da avaliação do endométrio, aferição do volume de ambos os ovários e contagem dos folículos ovarianos antrais. A estimulação ovariana controlada foi realizada através do uso do FSH e LH recombinantes (Pergoveris®, Merck-Serono) na dose de 225 UI diariamente por 14 dias. A supressão pituitária foi feita através do uso do antagonista de GnRH (Cetrotide®, Merck-Serono) diariamente, após a obtenção de, pelo menos, dois folículos com diâmetro médio maior ou igual a 14mm, até o dia da aspiração folicular. O desenvolvimento folicular foi monitorado por ultrassonografia transvaginal bidimensional, a intervalos variáveis, até se obter, pelo menos, dois

folículos com diâmetro médio maior ou igual a 18 mm, quando 250 UI de gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante (Ovidrel®, Merck-Serono) foi administrada via subcutânea para obtenção da maturação folicular final. A recuperação de oócitos foi obtida através da aspiração folicular guiada por ultrassonografia transvaginal em 35-37 h após a administração de hCG.

Os oócitos foram classificados como maduros se as células coronais ainda se opunham ao oócito, mas o cumulus já havia se expandido em uma massa macia. Tais oócitos foram então fertilizados através de fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de espermatozoides. A classificação dos embriões em estágio de blastocisto foi realizada segundo Gardner, 1999. De acordo com o desenvolvimento embrionário, no quinto ou sexto dia, o embrião em estágio de mórula retardada deve alcançar o estágio de blastocisto expandido. No quinto dia, o blastocisto humano deve apresentar mais que 60 células e no sexto dia deve ter pelo menos o dobro deste número de células. O blastocisto foi considerado de grau superior quando apresentava trofoectoderma coeso, composto por numerosas células em forma de foice, bem como uma massa de células firmemente embalada no quinto ou sexto dia (blastocisto expandido). Foram obtidos 27 óvulos maduros, sendo que 19 foram fertilizados, obtendo-se 19 embriões em terceiro dia (D3), oito blastocistos expandidos em quinto dia (D5) e cinco blastocistos expandidos em sexto dia (D6), que foram biopsiados e criopreservados. Dos 13 embriões biopsiados, o casal recebeu aconselhamento e optou por realizar a Triagem Genética Pré-implantacional para Aneuploidias (PGT-A) em seis embriões. A PGT-A evidenciou dois embriões euplóides e quatro apresentaram alterações genéticas, sendo descartados.

O PGT-A é um teste genético que identifica alterações cromossômicas numéricas (aneuploidias) em embriões antes de sua implantação a partir de uma amostra coletada por biópsia embrionária. Com tecnologia de sequenciamento de nova geração (SNG), o PGT-A analisa todos os cromossomos. As alterações cromossômicas são detectadas antes da transferência do embrião ao útero materno para permitir decisões informadas e, a partir da seleção de embriões euplóides, permitir que a taxa de

sucesso da gravidez por ciclo de tratamento de FIV aumente para aproximadamente 60%.

Além disso, em decorrência do histórico de falhas recorrentes de implantação embrionária, optou-se pela realização do exame ERA (*Endometrial Receptivity Array*) antes da transferência embrionária, com objetivo de analisar a receptividade endometrial individualizada da paciente. O ERA é um teste de diagnóstico molecular que é utilizado para determinar se o endométrio apresenta um perfil receptivo depois de cinco dias com exposição a progesterona, o período que o endométrio está normalmente no momento adequado para a implantação embrionária. Este método analisa o perfil de expressão gênica do tecido endometrial. Desta forma, o ERA atua aumentando a possibilidade de um tratamento de FIV exitoso.

A transferência de dois embriões criopreservados ocorreu em um ciclo artificial substituído por hormônio.

O preparo endometrial foi feito com valerato de estradiol (Primogyna®, Bayer) administrado por via oral, na dose de 6 mg/dia, associado a estradiol hemi-hidratado 0,6 mg (O-estrogel®), 4 pumps/dia durante 10 dias, quando novo ultrassom bidimensional foi realizado para verificar a espessura e o aspecto do endométrio, que evidenciou padrão endometrial pré-receptivo, representando um deslocamento da janela de implantação da paciente, sendo realizado então ajuste do período de uso da progesterona para 154 horas (+ ou - 3 horas) antes da transferência embrionária. Conforme protocolo de FIV, neste dia, as pacientes também realizam a ultrassonografia transvaginal tridimensional para avaliação do volume e da vascularização endometriais. Todas as pacientes que apresentam espessura endometrial de no mínimo 7 mm no ultrassom bidimensional recebem 600 mg de progesterona micronizada (Utrogestan®, FQM) intravaginal diariamente e progesterona gel vaginal 8% (Crinone®), a partir deste dia, e a transferência embrionária foi realizada no quinto dia de uso da progesterona. Os processos de criopreservação e descongelamento foram realizados conforme as recomendações do fabricante (Ingamed®, Brasil). A transferência de embriões criopreservados foi realizada através da utilização do cateter de Sidney

(Cook®, Austrália), guiada por ultrassonografia abdominal, estando a paciente com repleção vesical, sendo transferidos dois embriões euplóides. Para diagnosticar a gravidez, a concentração de β -hCG sérico quantitativo foi determinado 11 dias após a transferência de embriões, apresentando resultado positivo. O estradiol e a progesterona foram mantidos até 12 semanas de gestação. A ultrassonografia transvaginal obstétrica foi realizada cinco semanas após a transferência dos embriões, sendo visualizado embrião único, com batimentos cardioembrionários presentes e idade gestacional compatível com 6 semanas e 6 dias.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico reporta o diagnóstico clínico e laboratorial do HHC em uma paciente do sexo feminino em idade puberal, o que permitiu o desenvolvimento dos caracteres sexuais em momento oportuno de sua vida, sua identificação com o grupo social, a melhora da sua autoimagem e da sua autoestima. Tais intervenções proporcionaram uma relação conjugal e, mais tarde, o desejo reprodutivo. Neste momento, as técnicas de reprodução assistida foram imprescindíveis para que a paciente realizasse o sonho de ter um filho e esse relato de caso demonstra, em detalhes, o protocolo bem-sucedido de tratamento de fertilização *in vitro* realizado pelo casal. Paciente com HHC, na maioria dos casos, são submetidas a um diagnóstico tardio e pouco se tem na literatura sobre o manejo adequado destes casos e boas evidências para tal, principalmente estudos com foco no futuro reprodutivo destes pacientes.

A partir da iniciativa e desejo reprodutivo da paciente, inicialmente foram realizadas técnicas de baixa complexidade, induzindo ovulação, sem resposta adequada conforme previsto em literatura baseado no perfil hormonal da patologia, sendo então optado por prosseguir para fertilização *in vitro* associado a estímulo ovariano incluindo o hCG recombinante, realizando três tentativas sem sucesso de transferência embrionária, o que instigou não somente nova avaliação da reserva ovariana com dosagem sérica de hormônio anti-mulleriano e contagem de folículos antrais, como também a investigação de

patologias intracavitárias, sendo realizado histeroscopia diagnóstica de resultado normal. Vale chamar atenção para o tempo decorrido entre a manifestação do desejo reprodutivo, quando a paciente tinha 37 anos, e a idade que a paciente tinha na ocasião do parto, 41 anos, tempo este que também aponta para uma dificuldade que as pacientes de infertilidade podem estar sujeitas, neste caso especificamente as pacientes portadoras de HHC, numa situação na qual a idade impacta fortemente no sucesso da fertilização. Diante disso, pode-se levantar a discussão entre os profissionais ginecologistas, obstetras e fertiliteutas, de quando seria o melhor momento para introduzir o assunto de desejo reprodutivo e o tempo ideal para iniciar as tentativas.

É importante ressaltar que, além de apresentar o diagnóstico de HHC como causa de infertilidade, o cônjuge apresentava fator masculino, cujo manejo foi fundamental no sucesso do tratamento. Dessa maneira, deve-se sempre investigar e identificar outros fatores de infertilidade que possam estar associados, ainda que o paciente já tenha um diagnóstico, pois assim, é possível eleger a técnica mais adequada para o casal e otimizar as chances de sucesso do tratamento, lembrando sempre de se levar em conta o tempo disponível para tentativas, levando em conta o envelhecimento e impacto biopsicossocial.

REFERÊNCIAS

1. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)09. PMID: 23503957; PMCID: PMC3583156.
2. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101316. doi: 10.1016/j.beem.2019.101316. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31522908.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003 Oct;24(5):668-93. doi: 10.1210/er.2002-0019. PMID: 14570750.
4. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):283-96. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.010. PMID: 17543719.

5. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671. Dzemaili S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017;6(6):404-12.
6. Shaw ND, Seminara SB, Welt CK, Au MG, Plummer L, Hughes VA, Dwyer AA, Martin KA, Quinton R, Mericq V, Merino PM, Gusella JF, Crowley WF Jr, Pitteloud N, Hall JE. Expanding the phenotype and genotype of female GnRH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E566-76. doi: 10.1210/jc.2010-2292. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21209029; PMCID: PMC3047229.
7. Gao Y, Yu B, Mao J, Wang X, Nie M, Wu X. Assisted reproductive techniques with congenital hypogonadotropic hypogonadism patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2018 Nov 19;18(1):85. doi: 10.1186/s12902-018-0313-8. PMID: 30453944; PMCID: PMC6245556.
8. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Yumusak O, Kahyaoglu S, Seekin B, Yilmaz N. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61(4):228-32. doi: 10.3109/19396368.2015.1037936. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26042899.
9. Cecchino GN, Canillas GM, Cruz M, García-Velasco JA. Impact of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Nov;36(11):2379-2384. doi: 10.1007/s10815-019-01587-7. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31625035; PMCID: PMC6885483.
10. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Young J. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010 May;162(5):835-51. doi: 10.1530/EJE-10-0083. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20207726.
11. Dzemaili S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017 Aug;6(6):404-412. doi: 10.1530/EC-17-0095. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28698240; PMCID: PMC5551425.
12. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Aug;217(2):129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28235465.

LMR. Redação: JGR, LMB. Revisão: JGR, LMB. Aprovação da versão final: LMB. Supervisão: JGR, LMB.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número do parecer CAAE 77232323.3.0000.5071 e parecer da aprovação número 6.910.273.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Comissário Octávio Queiroz, 1140, Jardim da Penha, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29060-270.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: JGR, LMB. Investigação: JGR, LMB. Metodologia: JGR, LMB. Coleta de dados: JGR, LMB. Tratamento e análise de dados: JGR,

Tuberculose peritoneal: relato de caso

Peritoneal tuberculosis: case report

Marcelo Paixão Emery Ferreira¹, Maria da Penha Zago-Gomes^{1,2}

RESUMO

Introdução: Tuberculose é uma doença infecciosa, transmissível, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo os pulmões o órgão mais acometido. A tuberculose abdominal é o sexto local extrapulmonar mais acometido, comprometendo o trato gastrointestinal, peritônio ou linfonodos mesentéricos. Tuberculose peritoneal acomete ambos os sexos e tem relação com baixo nível socioeconômico, aglomerações e estão associadas com outras comorbidades. É uma doença insidiosa. Os principais sinais e sintomas são dor abdominal, ascite, perda ponderal e febre. **Objetivo:** Relatar caso de tuberculose peritoneal, uma doença rara e por vezes subdiagnosticada, para auxiliar profissionais de saúde no diagnóstico e tratamento precoce. **Relato do caso:** Homem, 60 anos, hipertenso e ex-tabagista a 8 dias com quadro de dor abdominal difusa e aumento do volume abdominal. Exame físico abdominal com macicez móvel presente. Paracentese diagnóstica com líquido ascítico hiper celular predominando mononucleares, com gradiente albumina soro-ascite <1,1. Tomografia de abdome evidenciou pequenos espessamentos nodulares captantes de contraste esparsos pelo peritônio. Laparoscopia diagnóstica para biópsia de peritônio revelou múltiplas nodulações em grão de arroz que foram biopsiadas e histopatológico concluiu como inflamação crônica granulomatosa tuberculóide necrotizante. **Conclusão:** Tuberculose peritoneal é uma doença rara, de apresentação subaguda e sintomas inespecíficos. O padrão ouro para o diagnóstico é a biópsia peritoneal, preferencialmente por laparoscopia com posterior confirmação histológica ou microbiológica. O tratamento da tuberculose peritoneal não difere do tratamento da tuberculose pulmonar. O atraso no diagnóstico e tratamento são um dos principais fatores de morbimortalidade, portanto é importante o diagnóstico e tratamento precoce.

Palavras-chave: Tuberculose peritoneal. *Mycobacterium tuberculosis*. Ascite. Laparoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an infectious, transmissible disease caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*, with the lungs being the most affected organ. Abdominal tuberculosis is the sixth most affected extrapulmonary site, affecting the gastrointestinal tract, peritoneum or mesenteric lymph nodes. Peritoneal tuberculosis affects both sexes and is related to low socioeconomic status, crowding and is associated with other comorbidities. It is an insidious disease. The main signs and symptoms are abdominal pain, ascites, weight loss and fever. **Objective:** To report a case of peritoneal tuberculosis, a rare and sometimes underdiagnosed disease, to assist health professionals in early diagnosis and treatment. **Case report:** A 60-year-old man, hypertensive and ex-smoker for 8 days, presented with diffuse abdominal pain and increased abdominal volume. Abdominal physical examination revealed mobile dullness. Diagnostic paracentesis revealed hypercellular ascitic fluid with a predominance of mononuclear cells, with a serum-ascites albumin gradient <1.1. Abdominal tomography showed small nodular thickenings with contrast enhancement scattered throughout the peritoneum. Diagnostic laparoscopy for peritoneal biopsy revealed multiple rice-grain nodules that were biopsied and histopathologically concluded as chronic granulomatous tuberculoid necrotizing inflammation. **Conclusion:** Peritoneal tuberculosis is a rare disease with subacute presentation and nonspecific symptoms. The gold standard for diagnosis is peritoneal biopsy, preferably by laparoscopy with subsequent histological or microbiological confirmation. The treatment of peritoneal tuberculosis does not differ from the treatment of pulmonary tuberculosis. Delayed diagnosis and treatment are one of the main factors of morbidity and mortality, therefore early diagnosis and treatment are important.

Keywords: Peritoneal tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Ascites. Laparoscopy.

¹ Residência Médica de Gastroenterologia, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

marcelo.pef@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Marcelo Paixão Emery Ferreira, 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:

14/10/2024

Aprovado:

16/11/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, geralmente acomete os pulmões, mas também podem acometer outros órgãos¹. Relatos históricos descrevem infecção por tuberculose desde o período neolítico. Em 1804, Laennec descreve a tuberculose extrapulmonar e, em 1882, Vellemin e Kock reconhecem a natureza infecciosa da tuberculose. O primeiro caso documentado de tuberculose peritoneal em humanos foi relatado no ano de 1843². A quimioterapia antibiótica específica iniciou na década de 1940, nas décadas de 1950 e 1960 houve comprovação de sua eficácia e o tratamento passou a ser ambulatorial. O advento do tratamento com antibióticos, unido a medidas de profilaxia e simplificação do diagnóstico, ocasionou uma redução significativa no índice de mortalidade³. Estima-se que um quarto da população mundial seja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, porém apenas pequena parte desenvolve a doença. Até a pandemia do coronavírus, a tuberculose era a principal causa de morte por um único agente infeccioso¹. No ano de 2019, sete países foram responsáveis por 60% dos novos casos de tuberculose no mundo, são eles: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Nigéria, Paquistão e África do Sul. O Brasil está na lista dos 20 países com maior número estimado de casos de TB e de coinfeção TB- Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)⁴. Estima-se que, em 2020, a TB tenha acometido cerca de 9,9 milhões de pessoas no mundo, sendo responsável por 1,3 milhões de óbitos em pessoas sem coinfeção com HIV. Em 2021, no Brasil, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100mil habitantes⁵.

A TB abdominal é o 6º local extrapulmonar mais frequente⁶. Em 1976, DINEEN, HOMAN e GRAFE, que trabalhavam no The New York Hospital, Nova York- EUA, publicaram uma série de 70 casos de pacientes com tuberculose peritoneal, sendo 33 pacientes diagnosticados antes da era de terapia com antibacterianos para tratamento para tuberculose e 37 após a descoberta de drogas antibacterianas, sendo que a mortalidade caiu de 49% no período

pré-antibiótico para 7% em pacientes que receberam tratamento antibacteriano².

O objetivo desse trabalho é apresentar um caso clínico de TB peritoneal internado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, considerando ser uma condição rara, por vezes subdiagnosticada, devido sua manifestação insidiosa, sintomas inespecíficos e sobreposição com outras comorbidades crônicas, sendo que o atraso no diagnóstico retarda o início da terapia antituberculose e é fator de mau prognóstico. Portanto compartilhar as informações pode auxiliar demais profissionais de saúde no diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

MÉTODOS

Trata-se de relato de caso realizado através da coleta de dado e revisão de prontuário de paciente internado no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, onde foram expostos história clínica, exame físico, exames complementares, assim como evolução e conduta terapêutica. O estudo foi realizado por médico residente e professores do serviço de Gastroenterologia do CCS/HUCAM/UFES. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Cassiano Antônio Moraes (parecer 6.098.355), vinculado a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e aprovada pela Plataforma Brasil (CAAE: 68215123.0.0000.5071).

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das plataformas Pubmed, Medline e Scielo, utilizando como descritores os termos “Tuberculose peritoneal”; “*Mycobacterium tuberculosis*”; “Ascite”; “Laparoscopia”, sendo selecionado pelos autores as principais revisões.

RELATO DE CASO

Masculino, 60 anos, natural e residente no estado do Espírito Santo, região sudeste do Brasil, aposentado (ex-lavrador), iniciou, 08 (oito) dias antes de procurar atendimento médico, quadro de dor abdominal difusa de caráter progressivo, distensão e

aumento do volume abdominal, redução do débito urinário e parada de eliminação de flatos e fezes. Hipertenso em tratamento regular com losartana e hidroclorotiazida. Etilista crônico desde 18 anos de idade, com ingestão média de 150g/dia de álcool e ex-tabagista com carga tabágica 10 maços/ano. Negou viagens recentes. Ao exame físico paciente em regular estado geral, corado e hidratado, hemodinamicamente estável, murmúrios vesiculares discretamente reduzido em bases pulmonares. Abdome globoso, indolor, sem massas ou visceromegalias palpáveis, com macicez móvel presente.

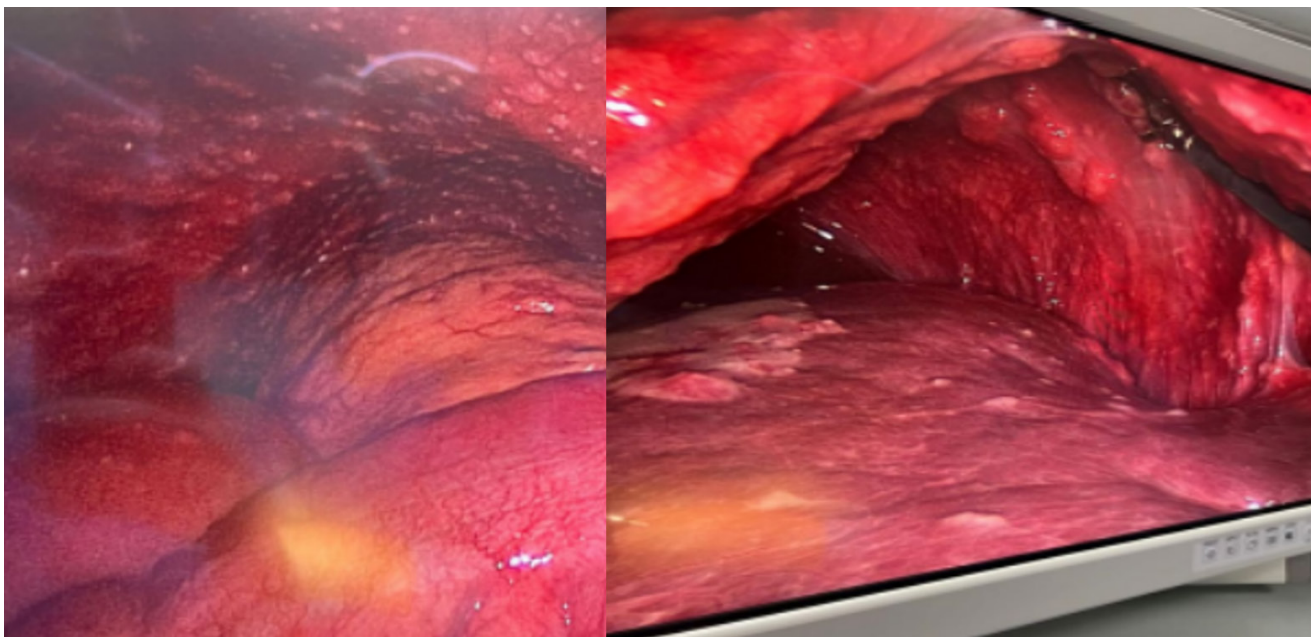
Realizada coleta de exames laboratoriais e paracentese diagnóstica que mostraram hemoglobina: 15,1 mg/dL; hematócrito: 48%; leucócitos: 14.800mm³ (segmentados: 87%); plaquetas 577.000mm³; creatinina: 0,66mg/dL; INR:1,19; albumina sérica 3,7g/dL; bilirrubina total: 0,41U/L; fosfatase alcalina: 236U/L; Gama GT: 68U/L; proteína C reativa (PCR): 173 mg/dL (VR <5mg/dL); Alfa fetoproteína 1,7ng/ml. Análise do líquido ascítico: leucócitos: 4.393 mm³ (VR <500mm³), com diferenciais de polimorfonucleares 16% e mononucleares 84%, hemácias 1.500mm³ (VR <150mm³); proteína: 3,6g/dL; albumina:2,3 g/dL (Gradiente da Albumina Soro Ascite -GASA 0,9); desidrogenase láctica (DHL): 243U/L; glicose: 81mg/dL. albumina 2,3mg/dL, adenosina deaminase (ADA): 21,7 U/L

e citologia geral evidenciando padrão inflamatório misto, linfomononuclear e neutrofílico. Cultura de líquido ascítico negativo. Teste tuberculínico (PPD) com medida de 10mm (VR <5mm), sorologias negativas para hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis.

A tomografia de abdome contrastada evidenciou pequenos espessamentos nodulares, captantes de contraste, esparsos pelo peritônio, sobretudo no fundo da escavação pélvica a direita e sob a cúpula diafragmática direita. Tomografia de tórax com granulomas calcificados residuais esparsos em ambos os pulmões, linfonodos calcificados residuais nas cadeias paratraqueais, subcarinais, peri-hilares e paraesofágica. Elastografia hepática com mediana de 6,6 Kpa, e grau F2 na escala Metavir. Endoscopia digestiva alta com varizes de esôfago de fino calibre, sem sinais de cor vermelha, pseudodivertículo em parede anterior do bulbo duodenal com cicatriz branca de úlcera, feito biopsias de corpo e antro que histopatológico evidenciou gastrite crônica inativa, metaplasia e bactérias espiraladas não observadas. Ileocolonoscopia sem alterações.

Diante do quadro clínico e achados laboratoriais e de imagem, paciente foi submetido a laparoscopia diagnóstica para biópsia de peritônio, que evidenciou múltiplas nodulações de aspecto em grão de arroz distribuídos pelo peritônio parietal e visceral (Figura 1).

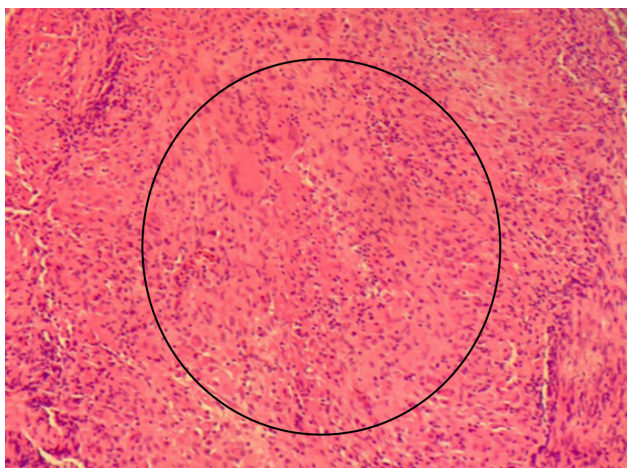
FIGURA 1. Laparoscopia evidenciando leões nodulares com aspecto de grãos de arroz distribuídos no peritônio visceral e parietal



Fonte: Os autores.

Algumas destas nodulações foram biopsiadas e o histopatológico concluiu como inflamação crônica granulomatosa tuberculoide necrotizante, com pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e fungos negativos na amostra (Figura 2).

FIGURA 2. Anátomo-patológico corado com hematoxilina-eosina evidenciando granuloma tuberculoide



Fonte: Os autores.

Paciente iniciou tratamento com esquema anti-tuberculose, sendo prescrito rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, com boa resposta clínica e tratamento finalizado após 6 meses do início das medicações. Durante o período do tratamento não houve recorrência da ascite ou dor abdominal e o paciente recuperou peso perdido anteriormente. Ao final do tratamento foi repetida endoscopia digestiva alta e não mais evidenciado varizes esofágicas.

DISCUSSÃO

A TB peritoneal representa de 25-50% dos casos de TB abdominal e cerca de 0,1-0,7% de todos os casos de TB⁶. A TB peritoneal é associada a diversas comorbidades, sendo as principais a infecção pelo HIV, doença hepática alcoólica, doença renal crônica terminal em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), diabetes mellitus, malignidade, uso de corticoides e outros imunossupressores⁷. A infecção do peritônio normalmente é secundária da propagação hematogênica ou linfática das micobactérias a partir de um foco pulmonar primário durante a infecção. Outras formas menos comuns

incluem a ingestão dos bacilos através do consumo de leite não pasteurizado ou por escarro contaminado, com posterior passagem para os linfonodos mesentéricos através das placas de Peyer da mucosa intestinal, e pela propagação direta para o peritônio a partir de um órgão adjacente infectado, como trompas de falópio, intestino ou abscesso de psoas⁶. É uma doença insidiosa, de difícil diagnóstico devido sua apresentação subaguda, com sintomas por vezes inespecíficos e que em geral estão presentes semanas a meses antes do diagnóstico definitivo. Os dois sintomas mais comuns são dor abdominal e febre, mas outros sintomas também costumam estar presentes, como perda ponderal, fadiga e anorexia. O exame físico frequentemente revela presença de ascite⁷. A sobreposição de TB peritoneal com outras comorbidades, como cirrose hepática, síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), estados urêmicos e outros, tornam a apresentação clínica da doença ainda mais inespecífica e pode retardar o diagnóstico por torná-lo mais difícil⁸.

O tratamento da TB peritoneal é baseado em quatro medicações, sendo os mesmos princípios do tratamento de TB pulmonar. As medicações são rimfampicina, isoniazida, pirazinamida e um quarto agente (etambutol ou estreptomcina). A resposta ao tratamento depende de fatores como condição clínica do paciente, presença de comorbidades e tempo de evolução da doença até o início da terapia antituberculose⁹. Segundo Chow *et al*, 2002, que relataram uma série de casos, a taxa de mortalidade associada a TB peritoneal pode chegar a 60% quando a tratamento específico não é iniciado nos 30 primeiros dias após início dos sintomas.

A TB peritoneal é uma doença subaguda, com sintomas presentes de semanas a meses antes do diagnóstico. Os sintomas normalmente são inespecíficos e a presença de comorbidades ou idade avançada podem levar a um diagnóstico tardio. Dor abdominal não localizada e febre são os sintomas mais frequentes, mas estes podem estar ausentes. Entre os achados do exame físico, a ascite é o principal. Outros sinais e sintomas menos comuns são náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda ponderal, hepatomegalia e esplenomegalia⁸. O Quadro 1 apresenta algumas séries de casos, com os principais sinais ou sintomas apresentados pelos pacientes.

QUADRO 1. Série de casos de tuberculose peritoneal, demonstrando os principais sinais e sintomas da doença

Autor/ano	Ano	Nº de casos	Ascite	Dor abdominal	Febre	Perda ponderal
Dineen <i>et al.</i> ²	1976	70	41(58%)	65 (93%)	44 (63%)	42 (60%)
Manohar <i>et al.</i> ¹⁰	1990	145	138 (95%)	52 (36%)	78 (54%)	64 (44%)
Demir <i>et al.</i> ¹¹	2001	26	25 (96%)	24 (92%)	12 (46%)	16 (51%)
Abdelaal <i>et al.</i> ¹²	2014	41	37 (90%)	33 (81%)	29 (71%)	23 (56%)
Huang <i>et al.</i> ¹³	2018	51	-	38 (74%)	44 (86%)	34 (66%)
Vyranathan <i>et al.</i> ¹⁴	1980	35	16 (46%)	23 (66%)	24 (68%)	11 (31%)
TOTAL		368	257 (69,8%)	235 (63%)	231 (62,7%)	190 (51%)

Fonte: Elaboração dos autores.

A TB peritoneal pode se apresentar de três formas: (1) tipo ascítico - “molhado” é o mais frequente e se caracteriza por apresentar grandes quantidades de líquido livre ou loculado no abdome; (2) tipo fibroso fixo é caracterizado por envolvimento do omento e mesentério e com aderências intestinais intermitentes; (3) tipo plástico “seco” caracterizado por fibrose peritoneal, nódulos peritoneais e presença de aderências grosseiras. Apesar de tal classificação, a doença pode se apresentar com uma combinação destas três variantes¹⁵.

Na investigação laboratorial, os achados hematológicos são inespecíficos. Frequentemente estão presentes anemia normocítica e normocrômica leve a moderada e trombocitose. A contagem de linfócitos normalmente não está alterada. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é quase sempre elevada, mas seus valores normalmente não excedem 60mm/h⁷. Hipoalbuminemia também costuma estar presente¹. No caso relatado, as alterações laboratoriais eram inespecíficas, com leucocitose sem desvio, trombocitose e aumento de PCR.

A análise de líquido ascítico deve ser realizado em todo paciente ao qual a ascite está presente, sendo no paciente com suspeita clínica de TB peritoneal de importância fundamental para a confirmação diagnóstica. A contagem celular normalmente varia entre 500-1500 células/mm³, com predomínio de linfócitos, exceto em pacientes com doença renal crônica, já que nestes há predomínio de neutrófilos. Os níveis de proteínas totais no líquido ascítico é

maior do que 2,5 g/dL em 100% dos casos de TB peritoneal isolada. O gradiente de albumina do soro e da ascite (GASA) é mais específico que a dosagem isolada de proteína no líquido ascítico, sendo que um GASA menor do que 1,1 g/dL está presente em 100% dos pacientes com TB peritoneal isolada. A sensibilidade da contagem total de proteína no líquido ascítico e com GASA são reduzidas quando a TB peritoneal está associada a doença hepática crônica, levando a uma dificuldade diagnóstica⁸. No caso reportado, a análise do líquido ascítico apresentava características de hiper celularidade, com predomínio de linfócitos, além de proteína maior que 2,5 g/dL, com medida de GASA menor que 1,1g/dL.

A dosagem de DHL no líquido ascítico é alta na TB peritoneal, mas também costuma estar elevada em outras condições como ascite pancreática e carcinomatose peritoneal⁶. O DHL em líquidos orgânicos traduz a destruição tecidual por infecção, inflamação ou neoplasia nos exsudatos¹⁶. No caso reportado, o DHL encontrava-se acima do valor de referência.

O marcador tumoral CA-125 pode estar elevado na TB peritoneal, no entanto, este marcador é sensível para carcinoma ovariano. O grau de aumento deste marcador pode ser útil na diferenciação diagnóstica entre TB peritoneal e neoplasia ovariana, sendo valores superiores nesta última condição⁶.

A dosagem da atividade da ADA maior do que 30U/L tem sensibilidade e especificidade maior

do que 95% para TB peritoneal¹⁷. Em nosso caso o ADA foi menor que 30U/L.

De acordo com Chow et al, 2002, a coloração de Ziehl-Neelsen para pesquisa de BAAR no líquido ascítico é positivo em apenas 3% dos casos e a cultura para micobactérias é positiva é 92% dos casos, no entanto, a cultura pode levar até 8 semanas para positivar.

O PPD e o teste de liberação de interferon-gama em sangue periférico (IGRA) são uteis, mas não capazes de diferenciar infecção latente ou ativa¹⁷. Ambos os testes avaliam a imunidade mediada por linfócitos T células (imunidade celular). O PPD é uma reação cutânea de hipersensibilidade do tipo IV à tuberculina. Os resultados são interpretados por medindo a reação de hipersensibilidade na pele¹⁸. O IGRA é o cálculo da concentração de interferon-gama, que é uma citocina primária liberada em resposta a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*¹⁹.

O padrão ouro para o diagnóstico definitivo de TB peritoneal é a biópsia peritoneal, que preferencialmente pode ser realizada por laparoscopia, com posterior confirmação histopatológica ou microbiológica, que permite uma confirmação diagnóstica em 85-90% dos casos. A aparência do peritônio parietal e visceral, por visão laparoscópica, pode ser classificada em três tipos: peritônio espesso com nódulos miliares esbranquiçados e ascite; peritônio espesso com ascite e aderências; e peritônio grossamente espessado com nódulos amarelados e extensas aderências. As complicações de laparoscopia com biópsias são raras, em geral menor do que 3% e incluem perfuração intestinal, sangramentos, infecções e morte⁷.

O tratamento da tuberculose pulmonar é exclusivamente medicamentoso e a terapia inclui, na maioria das circunstâncias, quatro medicação antituberculosas, sendo esquema similar ao do tratamento de TB pulmonar⁸. A hepatotoxicidade é a causa mais comum de interrupção do tratamento e está presente em 11% dos casos, mas as medicações não devem ser suspensas, a menos que as transaminases hepáticas elevem a cinco vezes o limite superior da normalidade ou três vezes o limite superior de normalidade em paciente com

sintomas de disfunção hepática. Se interrompida a medicação, essas devem retornar após níveis de transaminases menores que 02 vezes o limite superior de normalidade, com reinício progressivo de medicações. Deve haver intervalo de uma semana para inclusão de cada medicação⁶. A resposta ao tratamento se apresenta como melhora dos sintomas clínicos, ausência de ascite e normalização de alterações laboratoriais e costuma estar presentes dentro de 3 meses após início da terapia⁸. Segundo Chow et al, em 2002, o início precoce das medicações é um dos principais responsáveis para a cura da doença, mostrando na série de casos que aqueles pacientes que iniciaram o tratamento 30 dias após o início da apresentação clínica tiveram taxa de mortalidade de 60%. Outros fatores que favorecem a mortalidade são estágio avançado de doença ao diagnóstico, idade avançada e presença de comorbidades⁹.

O paciente discutido no caso clínico tinha varizes de esôfago no exame endoscópico inicial, porém não apresentava estigmas de hepatopatia crônica, sendo solicitado elastografia hepática que mostrou fibrose grau 2. Após o tratamento da tuberculose, novo exame endoscópico não mais evidenciou sinais de hipertensão portal, sendo interpretado pelos pesquisadores como provável comprometimento hepático do fígado pela TB, porém sem comprovação diagnóstica, porque não foi realizado biópsia hepática.

CONCLUSÃO

Os sintomas da TB peritoneal são insidiosos e inespecíficos, o que torna o diagnóstico difícil quando não se conhece ou suspeita desta doença. Deve-se suspeitar de TB peritoneal nos pacientes com dor abdominal e ascite de início recente e com líquido ascítico evidenciando leucocitose com predomínio de mononucleares, proteína do líquido ascítico acima de 2,5g/dl e GASA maior do que 1,1g/dL. O método padrão ouro para o diagnóstico de TB peritoneal é a biópsia de peritônio por via laparoscopia com confirmação histopatológico e/ou microbiológica. O esquema de tratamento da TB perito-

neal não difere do tratamento de TB pulmonar. O principal fator morbimortalidade desta doença é o atraso do início do tratamento, portanto, torna-se imprescindível que se conheça a doença para que haja suspeição e não atrase o diagnóstico e, conseqüentemente, retarde o início do tratamento, que é exclusivamente medicamentoso.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: 2021.
- Dineen P, Homan WP, Grafe WR. Tuberculous peritonitis: 43 years' experience in diagnosis and treatment. *Ann Surg*. 1976 Dec;184(6):717-22.
- Agência.Fiocruz.br [homepage na internet]. Fiocruz, Saúde e ciência para todos. Tuberculose. (acesso em 10 abr. 2023) Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/glossario-tuberculose>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. (acesso em 15 abr.2023). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Março de 2022. Boletim epidemiológico, Tuberculose 2022. (acesso em 15 abr. 2023) Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>.
- Wu DC, Averbukh LD, Wu GY. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Peritoneal Tuberculosis: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Jun 28;7(2):140-148.
- Vaid U, Kane GC. Tuberculous Peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1).
- Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 15;22(8):685-700.
- Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15;35(4):409-13.
- Manohar A, Simjee AE, Haffjee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five-year period. *Gut*. 1990 Oct;31(10):1130-2.
- Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, et.al. Tuberculous peritonitis--reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;13(5):581-5.
- Abdelaal A, Alfkey R, Abdelaziem S, Abunada M, Alfaky A, Ibrahim WH, et.al. Role of laparoscopic peritoneal biopsy in the diagnosis of peritoneal tuberculosis. A seven-year experience. *Chirurgia (Bucur)*. 2014 May-Jun;109(3):330-4.
- Huang B, Cui DJ, Ren Y, Han B, Yang P, Zhao X. Comparison between laparoscopy and laboratory tests for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Turk J Med Sci*. 2018 Aug 16;48(4):711-715.
- Vyranathan S, Jeyarajah R. Tuberculous peritonitis: a review of thirty-five cases. *Postgrad Med J*. 1980 Sep;56(659):649-51.
- Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14831-40.
- Maranhão BHF, Silva Junior CT, Chibante AMS, Cardoso GP. Dosagem de proteínas totais e desidrogenase láctica para o diagnóstico de transudato e exsudato pleurais: redefinindo o critério clássico com uma nova abordagem estatística. *J.bras.pneumol*. 2010 Jul-Ago 36(4): 468-474.
- Koff A, Azar MM. Diagnosing peritoneal tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2020 Feb 6;13(2):e233131.
- Pahal P, Sharma S. PPD Skin Test. 2022 Jan 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Gilani B, Sergent SR. Interferon Test. 2022 Jul 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: MPEF, MPZG. Investigação: MPEF, MPZG. Metodologia: MPEF, MPZG. Coleta de dados: MPEF. Tratamento e análise dos dados: MPEF. Redação: MPEF, MPZG. Revisão: MPZG. Aprovação versão final: 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 número CAAE 68215123.0.0000.5071 e parecer 6.098.355.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadowsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Av. Governador Eurico Rezende, 130, Jardim Camburi, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29092-030.

Síndrome de Wells com manifestação atípica: um desafio diagnóstico

Wells Syndrome with atypical presentation: a diagnostic challenge

Natália Tebas de Castro¹, Lucia Martins Oiniz¹, Bruna dos Anjos Bortolini¹,
Rafael Cavanellas Fraga¹, Shimena Guisso Cabral Busatto¹

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

Correspondência:
nataliatebasc@gmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Natália Tebas de Castro, Lucia Martins Oiniz, Bruna dos Anjos Bortolini, Rafael Cavanellas Fraga, Shimena Guisso Cabral Busatto.

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

Submetido:
24/10/2024

Aprovado:
7/12/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Wells é dermatose eosinofílica, benigna, rara. Classicamente, manifesta-se por quadro súbito e recorrente de placa eritematosa infiltrada nos membros. Lesão pápulonodular é incomum, assim como sinais sistêmicos. O diagnóstico é clínico e histopatológico. Relata-se apresentação atípica da Síndrome de Wells, tornando-se um desafio diagnóstico. **Objetivo:** Destacar a importância do conhecimento das formas atípicas e suspeição clínica, para que o diagnóstico não seja retardado. **Relato de caso:** Homem, 39 anos, apresentando quadro cutâneo súbito e recorrente há 13 anos. Iniciava por vesículas e bolhas associadas à febre e artralgia, evoluindo para pápulas e nódulos dolorosos, que drenavam secreção serossanguinolenta nos membros e tronco. Os exames demonstraram eosinofilia e fator reumatoide positivo. A histopatologia revelou infiltrado eosinofílico denso na derme e áreas de degeneração eosinofílica do colágeno (figuras em chama), características da Síndrome de Wells. **Conclusão:** O caso demonstra lesões pápulonodulares, forma atípica, cujo diagnóstico foi auxiliado pela histopatologia característica e a eosinofilia periférica. Destaca-se a importância do seguimento do paciente, já que pode ser desencadeada por doenças mieloproliferativas.

Palavras-chave: Celulite. Eosinofilia. Doenças de Pele.

ABSTRACT

Introduction: Wells Syndrome is a rare, benign eosinophilic dermatosis. It classically presents with a sudden and recurrent eruption of infiltrated erythematous plaques on the limbs. Papulonodular lesions and systemic signs are uncommon. Diagnosis is based on clinical and histopathological findings. This report describes an atypical presentation of Wells Syndrome, presenting a diagnostic challenge. **Objective:** To emphasize the importance of recognizing atypical forms and maintaining clinical suspicion to avoid delayed diagnosis. **Case Report:** Man, years old exhibited a sudden and recurrent cutaneous condition for 13 years. The condition began with vesicles and bullae associated with fever and arthralgia, evolving into painful papules and nodules that discharged serosanguineous fluid on the limbs and trunk. Laboratory tests revealed eosinophilia and positive rheumatoid factors. Histopathology showed dense eosinophilic infiltration in the dermis and areas of eosinophilic degeneration of collagen (flame figures), characteristic of Wells Syndrome. **Conclusion:** The case demonstrates papulonodular lesions with an atypical form, the diagnosis of which was supported by characteristic histopathology and peripheral eosinophilia. The importance of patient follow-up is emphasized, as it may be triggered by myeloproliferative diseases.

Keywords: Cellulitis. Eosinophilia. Skin Diseases.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wells ou celulite eosinofílica é dermatose inflamatória, rara, de etiologia desconhecida¹⁻⁵, descrita em 1971 por Wells como dermatite granulomatosa recorrente com eosinofilia¹. Caracteriza-se pelo aparecimento súbito e recorrente de placas eritematosas infiltradas nas extremidades, lembrando uma celulite bacteriana, daí o uso do termo celulite eosinofílica por alguns autores. Menos frequentemente pode se apresentar com lesões pápulo-nodulares e sinais sistêmicos, tais como: febre, mal-estar e artralgias. O diagnóstico é clínico, porém o histopatológico é característico, quando presentes as “figuras em chama”, representadas por material granular dos eosinófilos aderido ao colágeno. Se faz necessária à correlação clínico-histológica para que o diagnóstico não seja retardado, pois os achados clínicos e histopatológicos são inespecíficos¹⁻⁵.

Neste artigo, descreve-se o caso de homem com lesões difusas na pele de aparecimento súbito e recorrente, acompanhado de sinais sistêmicos, se caracterizando por um desafio diagnóstico.

RELATO DE CASO

Homem, 39 anos, apresentando quadro cutâneo pruriginoso há 13 anos. Inicialmente, apareci-

mento súbito de vesículas e bolhas, que evoluíram para pápulas e nódulos dolorosos, que drenavam secreção serossanguinolenta, nas extremidades e no tronco, acompanhados de febre, artralgia, fadiga e adenopatias cervical, axilar e inguinal. O referido quadro progredia para a resolução espontânea em sete dias e posterior recorrência no período de um a cinco meses. Não foram observados fatores que influenciassem o agravamento ou a melhora do quadro cutâneo.

Após quatro anos do início das lesões, o paciente foi diagnosticado com artrite reumatoide e tratado com fórmula contendo corticoide oral, que determinou redução da recorrência e abrandamento dos surtos. Permaneceu nove anos em uso da fórmula manipulada.

Por meio do exame físico observavam-se pápulas e máculas com limites hiperocrômicos e centro atrófico ou crostoso nos membros e no tronco (Figuras 1a e 1b). Além disso, havia a presença de nódulo normocrômico de dois centímetros na região posterior do antebraço direito e placa eritematosa de borda hiperocrômica, elevada, e exulceração central, na face anterior de antebraço esquerdo (Figuras 2a e 2b).

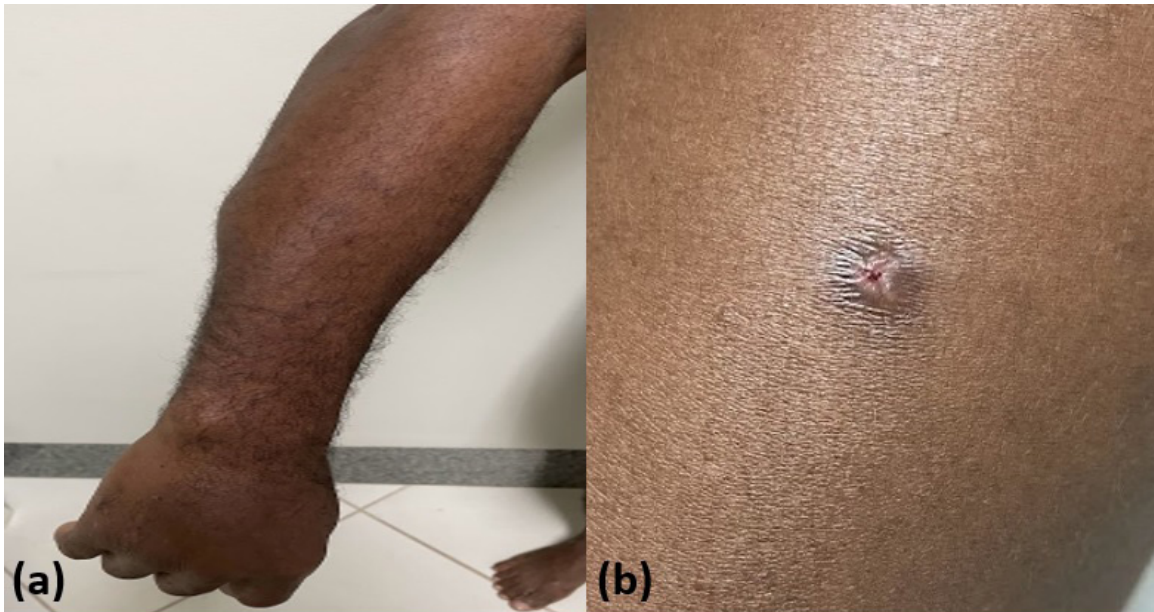
Os exames de perfil hepático, renal e sorologias (hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis) estavam dentro dos padrões normais, exceto pela eosinofilia de 30% (1500 cel/mm) e fator reumatoide positivo.

FIGURA 1. (a) Pápulas e máculas com borda hiperocrômica e centro atrófico no dorso. (b) Pápulas com bordas hiperocrômicas e crostas no cotovelo direito



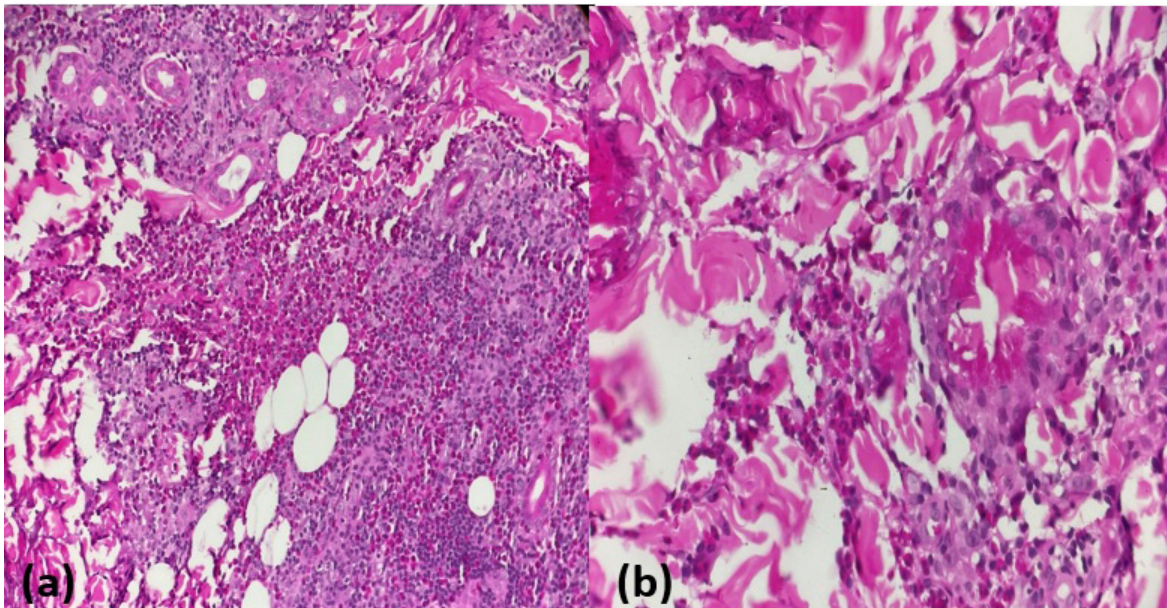
Fonte: Acervo de imagens da dermatologia do HUCAM.

FIGURA 2. Acervo de imagens da dermatologia do HUCAM (a) Nódulo normocrômico de 2cm na região posterior do antebraço direito. (b) Pápula eritematosa de borda hiperocrômica, elevada, e exulceração central, na região anterior de antebraço esquerdo



Fonte: Acervo de imagens da dermatologia do HUCAM.

FIGURA 3. (a) Infiltrado inflamatório eosinofílico na derme e hipoderme, edema de derme e ausência de vasculite (HE 20x). (b) Figura em chamas: focos de necrose do colágeno de tom intensamente eosinofílico (HE 40x).



Fonte: Acervo de imagens da dermatologia do HUCAM.

Foi realizada biópsia de placa eritematosa com exulceração central na face anterior do antebraço esquerdo, cujo histopatológico mostrou infiltrado inflamatório eosinofílico denso na derme, que se estendia até o subcutâneo e presença de “figuras em chamas”, como pode ser observado nas Figuras 3a e 3b acima.

Houve regressão do quadro dermatológico, com uso de corticoide tópico de média potência durante 10 dias. Após investigação de gatilhos para o quadro, optou-se pela suspensão da medicação formulada, além de descartada neoplasia pela hematologia. O paciente permanece em acompanhamento ambulatorial regular, há seis meses sem lesões.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Wells é dermatose eosinofílica benigna rara, sem predileção por gênero, descrita em todas as idades, porém mais frequente nos adultos. A etiologia permanece desconhecida, embora vários gatilhos tenham sido propostos, tais como: medicamentos (imunobiológicos, antibióticos, anticolinérgicos, anestésicos, anti-inflamatórios, etc.), infecções, picadas de insetos e doenças mieloproliferativas¹⁻⁴, que podem estimular a resposta imunológica através do aumento e liberação da IL-5 e ativação dos granulócitos eosinofílicos^{1,2}. O paciente relatado teve diagnóstico de artrite reumatoide após o surgimento do quadro cutâneo, porém, o paciente utilizava medicações analgésicas e/ou anti-inflamatórias desde o início do quadro, o que pode ter favorecido o desencadeamento das crises.

Classicamente, a síndrome apresenta-se por placas eritematosas de início súbito, localizadas principalmente nas extremidades e no tronco. Essas, ao regredirem, podem dar lugar a alterações atróficas esclerodermia-*símile*. Menos frequente, manifesta-se com vesículas, bolhas, pápulas e nódulos^{1,2,4,5}, como observado no paciente relatado. A evolução é típica, com resolução espontânea das lesões, em duas a oito semanas, e episódios de recorrência^{1,2,4,5}, conforme visto no paciente do relato. Prurido, queimação e dor no local das lesões são referidos^{1,2,4,5}. A eosinofilia periférica é achado comum (15-67%)², fatos evidenciado no nosso paciente.

O diagnóstico se baseia na clínica e no histopatológico, que se relaciona aos estágios evolutivos da lesão. Na fase inicial há infiltrado eosinofílico intenso na derme e subcutâneo. Posteriormente, observa-se a presença de “figuras em chama”, representada por denso material granular dos eosinófilos aderido ao colágeno²⁻⁵. Esses achados foram observados no histopatológico da lesão do nosso paciente. Na fase resolutive, os histiócitos se dispõem em paliçada em torno das “figuras em chama”, quadro sugestivo, porém não patognomônico, pois também se encontra no penfigóide bolhoso, picadas de inseto, eczemas, dermatofito-

ses e herpes gestacional. A vasculite está consistentemente ausente²⁻⁵.

Os principais diagnósticos diferenciais da síndrome de Wells incluem celulite bacteriana, síndrome de Churg-Strauss, síndrome hipereosinofílica e fasciíte eosinofílica^{2,5}.

Apesar de várias drogas terem sido utilizadas no tratamento, os resultados mais consistentes estão associados ao uso de corticoides orais. O seguimento é necessário, tendo em vista a ocorrência de transições para distúrbios hematológicos e oncológicos^{2,5}.

O relato de caso evidencia clínica atípica da Síndrome de Wells, devido as lesões pápulonodulares nas extremidades, acompanhadas de sintomas sistêmicos, e destaca a importância da suspeição, pois esses achados clínicos e o histopatológico são inespecíficos, levando ao diagnóstico tardio na maioria dos casos relatos.

REFERÊNCIAS

1. Avelleira JCR, Viana FR, Boechat AM, Fleiry RN. Síndrome de wells ou celulite eosinofílica. *An Bras Dermatol*. 1998;73(6):567-70
2. Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(10):989-93.
3. Abbasi MS, Ouellette S, Rao BK. A Case Report on Eosinophilic Cellulitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2023;13(2):46-8.
4. Afsahi V, Kassabian C. Wells syndrome. *Cutis*. 2003;72(3):209-12.
5. Räßler F, Lukács J, Elsner P. Treatment of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;30(9):1465-79.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção 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 número CAAE 80506823.7.0000.5071 e parecer 6.958.262.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Almirante Soído, 467, Santa Helena, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29055-020.

ARTIGOS DE REVISÃO

Review articles



Fatores de risco associados ao Acidente Vascular Encefálico em adultos jovens: uma breve revisão da literatura

Risk factors associated with stroke in young adults: a brief review of the literature

Caroline Colnago Demoner¹, Lucas Grobério Moulim de Moraes¹, Giselle Alves de Oliveira¹, Mariana Lacerda Reis Grenfell¹

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

Correspondência:
carolinecolnagod@gmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Caroline Colnago Demoner, Lucas Grobério Moulim de Moraes, Giselle Alves de Oliveira, Mariana Lacerda Reis Grenfell.

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

Submetido:
12/11/2024

Aprovado:
13/12/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma importante causa de morbimortalidade, com consequente redução da qualidade de vida. Sua prevalência vem aumentando em adultos jovens, o que gera enorme impacto socioeconômico e reforça a importância da investigação etiológica. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão dos principais fatores de risco que estão associados ao AVC em adultos jovens. **Métodos:** Revisão da literatura com base no PUBMED, utilizando os termos “stroke AND young adults AND risk factors”. **Resultados:** A prevalência dos fatores de risco variam em relação a idade, sexo e localização geográfica. Além dos fatores de risco tradicionais (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, entre outros), existem outros fatores, denominados como não tradicionais, que têm papel no aumento da incidência de AVC, como por exemplo enxaqueca, uso de drogas recreativas e gravidez. **Conclusão:** É importante identificar os principais fatores de risco relacionados ao acidente vascular encefálico em jovens para possibilitar traçar estratégias adequadas de prevenção primária e secundária.

Palavras-chave: Acidente vascular encefálico. Fatores de risco. Adultos jovens.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is an important cause of morbidity and mortality, with a consequent reduction in quality of life. Its prevalence has been increasing in young adults, which generates enormous socioeconomic impact and reinforces the importance of etiological investigation. **Objectives:** This study aims to review the main risk factors that are associated with stroke in young adults.; **Methods:** Literature review based on PUBMED, using the terms “stroke AND young adults AND risk factors”. **Results:** The prevalence of risk factors varies according to age, sex and geographic location. In addition to traditional risk factors (smoking, high blood pressure, diabetes, among others), there are other factors, known as non-traditional, that play a role in the increase in the incidence of stroke, such as migraine, use of recreational drugs and pregnancy. **Conclusion:** It is important to identify the main risk factors related to stroke in young people to enable appropriate primary and secondary prevention strategies to be devised.

Keywords: Stroke. Risk factors. Young adults.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma doença altamente prevalente, sendo atualmente a segunda causa de morte no mundo¹. O AVC em jovens compreende cerca de 10-14% dos casos de AVC¹. A definição de adultos jovens varia entre os estudos, mas a maioria os define como uma idade entre 18 e 50 anos². Na última década, foi demonstrado que sua incidência em indivíduos com menos de 50 anos teve uma ascensão de cerca de 50% no mundo, fazendo o tema ganhar destaque global, devido a sua alta morbimortalidade, com alto risco de incapacidade física e cognitiva¹⁻³.

A incapacidade causada pelo evento cerebrovascular tem um impacto econômico significativo, afetando não apenas os pacientes, mas também o sistema de saúde e a produtividade da população economicamente ativa, embora o prognóstico nessa faixa etária tende a ser mais favorável⁴.

As causas relacionadas aos referidos eventos na população mais jovem incluem tanto fatores de risco tradicionais, como hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, obesidade, diabetes mellitus e tabagismo, quanto não tradicionais, como enxaqueca, gravidez, puerpério, uso de drogas ilícitas, uso de anticoncepcionais orais e estado hipercoagulável³.

Alguns estudos observaram uma desproporção na incidência do AVC em adultos jovens conforme a localização geográfica, variando entre 5/100,000 casos por ano na Europa, a 20/100,000 casos por ano na América do Norte e até 100/100,000 casos por ano na África^{2,3}. Também demonstraram que em países menos desenvolvidos há uma maior incidência e maior mortalidade relacionada ao AVC³. Um estudo de 10 anos realizado no Brasil demonstrou um aumento de 62% na incidência de AVC nos indivíduos menores de 45 anos e um aumento de 29% nos indivíduos menores de 55 anos⁵.

O objetivo deste estudo é identificar os principais fatores de risco que estão associados ao AVC em adultos jovens e descrever uma breve revisão da literatura deste assunto de grande relevância científica, reforçando a importância de medidas de prevenção.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sobre os principais fatores de risco associados ao Acidente Vascular Cerebral em adultos jovens. A busca dos artigos foi realizada na base PUBMED, no período de dezembro de 2023 a julho de 2024, utilizando as palavras-chave “stroke AND young adults AND risk factors”, nos últimos 10 anos.

Para os critérios de inclusão foram utilizados estudos disponíveis em inglês e que abordaram os fatores de risco do AVC em adultos jovens com menos de 55 anos. Além disso, artigos importantes relacionados ao tema, encontrados através da combinação entre as palavras-chave, também foram incluídos.

RESULTADOS

Foram identificados um total de 3759 artigos. Após a leitura do título e resumo, foram triados 20 artigos, que se destinaram a pesquisar de forma aprofundada a relação dos fatores de risco para AVC em adultos com menos de 55 anos. Esses artigos incluem artigos originais, artigos de revisão, coorte prospectiva, coorte retrospectiva, caso-controle e metanálises. Estudos que não abordaram o tema central ou que divergiram do objetivo desta revisão foram excluídos.

Após análise minuciosa, observou-se que vários autores dividiram os fatores de risco em tradicionais e não tradicionais^{3,6}.

Os fatores de risco tradicionais mais citados foram: tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade e diabetes mellitus^{1,3,7}. Observou-se que tais fatores de risco tradicionais sofreram um aumento na sua prevalência e estão relacionados à maioria dos casos de AVC em jovens³. A Tabela 1 demonstra a prevalência dos fatores de risco tradicionais em adultos de 18-55 anos, com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório em um coorte europeu multinacional de portadores de Doença de Fabry, realizado no período de 2007-2010⁸.

TABELA 1. Prevalência dos fatores de risco tradicionais em adultos de 18-55 anos em um coorte europeu multinacional de portadores de Doença de Fabry, de 2007-2010

Fatores de risco tradicionais	Prevalência em adultos jovens (18 a 55 anos)
Tabagismo	56%
Sedentarismo	48%
Hipertensão arterial sistêmica	47%
Dislipidemia	35%
Obesidade	22%
Diabetes mellitus	10%

Fonte: Adaptado de Putaala *et al.*⁸.

Uma metanálise abrangente realizada em 2022 sobre a distribuição global dos fatores de risco para AVC em adultos jovens incluiu aproximadamente 17.000 pacientes de 29 países². Os resultados indicaram as seguintes prevalências de fatores de risco tradicionais: tabagismo (49,2%), hipertensão arterial sistêmica (36,6%), dislipidemia (31,7%), diabetes mellitus (13,8%), obesidade (13,6%) e doença arterial coronariana (4,7%)².

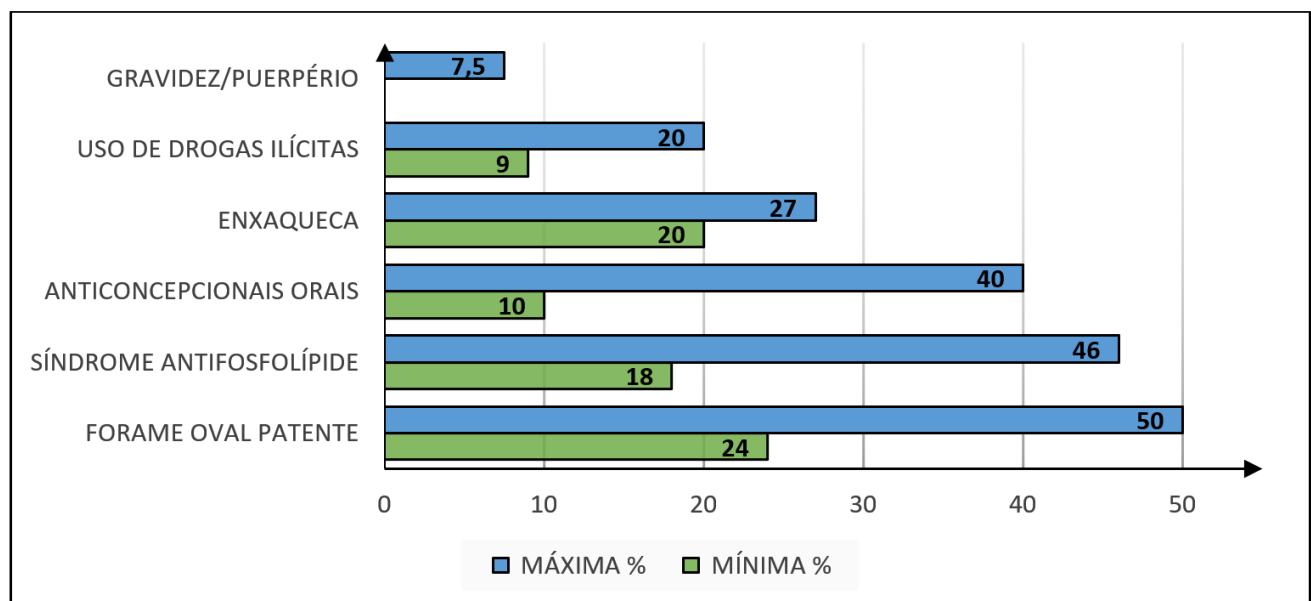
Os fatores de risco não tradicionais mais citados nas referências selecionadas foram enxaqueca, uso de contraceptivos orais, gravidez/puerpério, neoplasia, forame oval patente e uso de drogas recreativas^{1,3,7}. Por serem mais prevalentes na população

jovem, muitos os consideram como fatores de risco específicos desta faixa etária⁹. A Figura 1 demonstra a variação da prevalência de alguns dos fatores de risco não tradicionais em adultos jovens de acordo com os resultados encontrados em estudos caso-controle entre 1990-2015⁹.

Um trabalho destacou as diferenças étnicas, raciais e geográficas sobre fatores de risco e causas de AVC na população de 18-50 anos². A população caucasiana (não-hispânica) apresentou maior prevalência de dislipidemia (40,4%) e forame oval patente (24,9%), enquanto que a população afrodescendente (não-hispânica) e a asiática demonstraram maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (52,1% e 47,1%, respectivamente) e diabetes (20,7% e 20,9%, respectivamente) de acordo com estudo de Jacob M *et al.*².

Em relação a idade e sexo, os estudos mostraram maior risco de AVC em mulheres menores de 35 anos em comparação aos homens¹⁰. Já nos pacientes maiores de 35 anos, houve uma maior incidência em indivíduos masculinos¹⁰. A provável explicação desta diferença seria a presença de fatores de risco específicos à população feminina, como gravidez, puerpério, uso de anticoncepcional e maior risco de enxaqueca e doenças imunomediadas^{6,7}. O estudo de Jacob M *et al.*² evidenciou maior prevalência de enxaqueca (Mulheres, 28,1%; Homens,

FIGURA 1. Prevalência dos fatores de risco não tradicionais em adultos jovens



Fonte: Adaptado de Putaala *et al.*⁹.

14%) e forame oval patente (Mulheres, 18,1%; Homens, 12,7%) em mulheres jovens com diagnóstico de AVC, quando comparadas aos homens jovens.

DISCUSSÃO

O aumento da incidência do AVC em adultos jovens pode ser explicado por alguns fatores, como a maior conscientização da população sobre o AVC, o avanço da neuroimagem e a maior exposição a fatores de risco, neste caso fatores de risco modificáveis.^{9,11}

A variação encontrada na prevalência entre os fatores de risco é de causa multifatorial e engloba aspectos étnicos, socioeconômicos e genéticos². A ausência de unanimidade na definição da faixa etária para adulto jovem também colaborou para resultados tão variados. Adicionalmente, as disparidades ao acesso a serviços de saúde e a escassez de conhecimento sobre AVC influenciaram negativamente o registro de dados, contribuindo para a heterogeneidade dos resultados, principalmente em países em desenvolvimento¹².

Fatores de risco tradicionais, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença coronariana, obesidade, tabagismo e sedentarismo, vem aumentando na última década⁷. Quando combinados, tais fatores podem estar associados a até 80% dos casos de AVC em adultos jovens⁷. A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco associados ao AVC e o controle da pressão arterial demonstrou benefício na redução do risco de AVC¹. Adultos jovens que tiveram AVC e que são portadores de diabetes mellitus foram associados a maior mortalidade hospitalar em comparação com aqueles sem diabetes¹. O tabagismo foi associado a um risco aumentado de AVC, com efeito proporcional à quantidade consumida¹. Esses dados reforçam a importância de estratégias de prevenção e controle^{4,7}. Suas medidas incluem implementação do estilo de vida mais saudável e estratégias não medicamentosas, como reduzir o excesso de peso corporal, controle da pressão arterial e glicemia, cessar tabagismo, praticar exercícios físicos aeróbicos de

forma regular e adotar uma dieta com mais frutas e vegetais e com menor consumo de sal^{1,4}.

Na população jovem, também é importante destacar alguns fatores de risco não tradicionais relevantes, que contribuem para maior risco de doença cerebrovascular, explicitados abaixo:

Enxaqueca

A associação da enxaqueca com aura e o AVC tanto isquêmico quanto hemorrágico nos adultos jovens tem sido bem documentada nos últimos anos^{1,13}. Uma metanálise realizada em 2010, incluindo cerca 630.000 pacientes de 30 a 50 anos com diagnóstico de enxaqueca com aura, evidenciou um “odds ratio” de 2,3 para AVC isquêmico⁸. Resultados mais expressivos foram encontrados em um estudo observacional, englobando 347 pacientes de 18-49 anos com diagnóstico recente de AVC isquêmico, no período de 2013-2020, que revelou um “odds ratio” de 3,5 para enxaqueca com aura¹⁴.

A explicação fisiopatogênica para o maior risco de eventos isquêmicos cerebrais na enxaqueca ainda é incerta, entretanto, algumas teorias foram propostas, como a maior predisposição a disfunção endotelial e o aumento da agregação plaquetária^{1,8}.

Mulheres em idade fértil que têm enxaqueca com aura e fumam ou usam anticoncepcionais orais à base de estrogênio apresentam um risco para AVC ainda maior¹. Portanto, é fundamental implementar medidas para interromper o tabagismo e considerar métodos alternativos para controle da natalidade¹.

Contraceptivos orais

Embora estudos mostrem que os contraceptivos orais possam aumentar o risco de eventos vasculares, devido a sua associação com aumento de fatores pró-coagulantes e pela indução da hipertensão arterial sistêmica, seu papel ainda é controverso¹. Os anticoncepcionais orais combinados de qualquer geração foram associados a maior risco de AVC isquêmico, mas não hemorrágico¹³. Um grande estudo de metanálise sobre mulheres em idade reprodutiva (18-50 anos) em uso de anticoncepcional combinado oral encontrou um risco relativo

para AVC isquêmico de 1,7, quando comparadas a mulheres não usuárias de contraceptivos orais¹⁵. Polivka J e colaboradores¹³ ressaltaram o efeito potencializador de outros fatores de riscos (como tabagismo e enxaqueca) associados ao uso de contraceptivos orais no aumento do risco de eventos cerebrovasculares. Esta informação deve ser incluída em campanhas educativas direcionadas às mulheres jovens¹³.

Gravidez e pós-parto

A gravidez e o puerpério foram associados a um risco até três vezes maior de evento cerebrovascular, segundo estudos comparando mulheres gestantes e não gestantes pareadas pela idade¹. O AVC hemorrágico foi mais prevalente do que o isquêmico¹⁶. Observou-se que o maior risco ocorreu entre o terceiro trimestre de gestação até seis semanas pós parto^{7,8}. De acordo com vários autores, algumas das possíveis causas estariam relacionadas ao estado fisiológico de hipercoagulabilidade no terceiro trimestre de gestação e no puerpério precoce, angiopatia cerebral pós-parto, embolia por líquido amniótico e eclâmpsia^{7,8}. Programas de rastreamento e manejo adequado das complicações relacionadas à gestação podem ajudar na prevenção do AVC¹³.

Uso de drogas recreativas

O consumo crescente de drogas recreativas pela população jovem tem sido associado a um risco aumentado tanto para eventos cerebrovasculares isquêmicos quanto hemorrágicos¹. Um estudo observacional que avaliou 215 pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) na faixa etária de 18-45 anos demonstrou que 12% tinham histórico de uso de drogas ilícitas¹⁷. Os mecanismos fisiopatológicos dependem do tipo da droga e sua via de administração⁷. Substâncias como a cocaína e a anfetamina podem causar vasoespasmo cerebral, arritmia cardíaca e efeito tóxico direto nos vasos cerebrais⁷. Enquanto que a heroína está relacionada a eventos cardioembólicos e endocardite infecciosa¹. A cannabis pode aumentar o risco de vasoconstri-

ção cerebral e, conseqüentemente, o risco de AVC¹³. Medidas de prevenção incluem campanhas educativas para a população e grupos de apoio voltados ao combate às drogas.

Neoplasia

A associação entre neoplasia e o risco de acidente vascular cerebral tem sido cada vez mais reconhecida⁷. Possíveis fisiopatologias incluem o estado de hipercoagulabilidade, efeito do próprio tumor, efeitos tóxicos da quimioterapia, aterosclerose acelerada e endocardite trombotica não infecciosa^{7,8}. Campanhas de rastreamento e implementação de tratamento precoce de neoplasias podem ter benefício na redução do risco de AVC.

Forame oval patente

O forame oval patente (FOP) está presente em cerca de 25% da população geral⁷⁻⁹. Está relacionado a embolia paradoxal, fenômeno caracterizado pela passagem de êmbolos através do forame oval patente. Entretanto, seu achado pode ser apenas incidental, sem relação causal com o AVC^{8,9}. O escore de Risco de Embolia Paradoxal (RoPE) é usado para calcular a probabilidade do FOP estar relacionado ao AVC, considerando critérios como idade mais jovem, ausência de fatores de risco cardiovasculares e a presença de isquemias cerebrais corticais^{3,7,8,9}.

Estado de hipercoagulabilidade

O estado de hipercoagulabilidade é outro fator de risco relevante observado em estudos de metanálises¹. A Síndrome Antifosfolípide foi encontrada em cerca de 10% de indivíduos com AVC menores de 50 anos de idade¹. É uma doença imunomediada com prevalência cinco vezes maior na população de mulheres jovens^{1,18}. Outras doenças, como deficiência de proteína C e S (~6%), fator V de Leiden (~6%), deficiência de antitrombina III (~7%) e mutação da protrombina (~4%), também estão relacionadas a estados de hipercoagulabilidade e a maior risco de acidente vascular cerebral^{1,8}.

A hiperhomocisteinemia está associada a maior risco de evento cerebrovascular isquêmico^{13,18}. Pode decorrer de condições genéticas, como por polimorfismos no gene metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). A variante MTHFR C677T pode reduzir em até 50% a atividade da enzima MTHFR, que atua no metabolismo da homocisteína¹³. Também pode resultar da deficiência de folato, vitamina B6 e vitamina B12, que são necessários para metabolizar a homocisteína¹⁸. Neste caso, a doença pode ser prevenida pela reposição dessas vitaminas.

Vasculopatias

Considerando as vasculopatias não ateroscleróticas, autores citam a dissecação arterial extracraniana, a síndrome da vasoconstricção cerebral reversível, a Doença de Moyamoya e a Doença de Fabry como possíveis agentes causais¹⁸.

A maioria das dissecações arteriais ocorrem de forma espontânea, embora causas como trauma, displasia fibromuscular, hiperhomocisteinemia, Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers–Danlos também foram mencionadas^{1,6,18}. A dissecação provoca uma ruptura da camada íntima da artéria, desencadeando um turbilhonamento do fluxo sanguíneo e predispondo à formação de trombos e, conseqüentemente, à isquemia cerebral¹⁹. As dissecações arteriais cervicais estão relacionadas a 10-25% dos eventos cerebrovasculares em menores de 45 anos^{1,6}. A artéria carótida interna é mais comumente acometida do que a artéria vertebral¹⁹.

A síndrome da vasoconstricção cerebral reversível tipicamente se apresenta como uma cefaleia em trovoada, associada ou não a déficits focais¹⁸. Sua prevalência é maior em mulheres, com idade média de 42 anos¹⁸.

A Doença de Moyamoya cursa com estenose progressiva da artéria carótida interna, podendo levar à sua oclusão¹⁰. Sua incidência é incerta, mas a sua maior prevalência é encontrada na Ásia¹⁰.

Embora existam inúmeros fatores de riscos não tradicionais, os estudos apontam como principal motivo do aumento dos casos de AVC em jovens

a maior exposição desses indivíduos aos fatores de risco tradicionais, ou seja, modificáveis.

CONCLUSÃO

Estudos demonstram que a incidência de AVC tende a diminuir na população geral, possivelmente pelo controle dos fatores de risco, mas o mesmo não tem sido visto na população mais jovem, reforçando a importância da pesquisa e controle dos fatores de risco²⁰. Na população de adultos jovens com AVC, além dos fatores de risco tradicionais, devem-se pesquisar, de forma adicional, causas menos comuns para tal evento.

Neste trabalho, foi realizada uma busca dos principais fatores de risco relacionados ao AVC em adultos jovens, sendo eles tradicionais e não tradicionais. A literatura sobre o tema vem demonstrando a importância da investigação para além dos fatores de risco bem conhecidos, considerando as diferenças na prevalência quanto ao sexo, etnia e localização geográfica². A heterogeneidade dos resultados entre as pesquisas fica evidente, quando consideramos inclusive a falta de unanimidade na definição para a faixa etária de adultos jovens⁴. Outro ponto a se considerar é a diferença de recursos financeiros utilizados em países desenvolvidos e não desenvolvidos na criação de um programa de saúde destinado ao diagnóstico, tratamento e reabilitação do AVC¹². Muitos autores não puderam analisar de maneira uniforme e abrangente os fatores de risco na população mundial, enviesando suas conclusões a partir de dados observados nos países mais avançados economicamente^{4,12}.

Considerando os fatores de risco modificáveis, principalmente os tradicionais, ressaltamos a importância de projetos de pesquisa direcionados às políticas de saúde de controle e prevenção. Ações simples, como mutirões para aferição de pressão arterial sistêmica e glicemia capilar, campanhas de incentivo ao exercício físico regular e alimentação saudável, programas de apoio e ações educativas contra o tabagismo e o abuso de substâncias ilícitas, podem ter efeito de grande magnitude na redução da incidência do AVC em jovens.

REFERÊNCIAS

- Bukhari S, Yaghi S, Bashi Z. Stroke in Young Adults. *J Clin Med*. 2023 Jul 29;12(15):4999.
- Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*. 2022 Feb 8;98(6):e573-e588.
- Fraser S, Pabst L, Smith F. Stroke in the young. *Curr Opin Neurol*. 2023 Apr 1;36(2):131-139.
- Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Feb 24;11:157-64.
- Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, DSantos N, Reis FI, Nagel V, et al. Increase of Stroke Incidence in Young Adults in a Middle-Income Country: A 10-Year Population-Based Study. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2925-30.
- Yahya T, Jilani MH, Khan SU, Mszar R, Hassan SZ, Blaha MJ, et al. Stroke in young adults: Current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Sep;3:100085.
- Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801.
- Putala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2020 Apr;26(2):386-414.
- Putala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016 Mar;1(1):28-40.
- Boot E, Ekker MS, Putala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):411-417.
- Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, De Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2444-e2454.
- Potter TBH, Tannous J, Vahidy FS. A Contemporary Review of Epidemiology, Risk Factors, Etiology, and Outcomes of Premature Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2022 Dec;24(12):939-948.
- Polivka J, Polivka J, Pesta M, Rohan V, Celedova L, Mahajani S, et al. Risks associated with the stroke predisposition at young age: facts and hypotheses in light of individualized predictive and preventive approach. *EPMA J*. 2019 Feb 20;10(1):81-99.
- Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, Von Sarnowski B, Waje-Andreassen U, Yesilot N, et al. Association between Migraine and Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):242-253.
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015 Aug 27;2015(8):CD011054.
- Miller EC, Leffert L. Stroke in Pregnancy: A Focused Update. *Anesth Analg*. 2020 Apr 1;130(4):1085-96.
- Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurology*. 2013 Jan;70(1):51-7.
- George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):729-35.
- Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 25;19(11):91.
- Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, Cheng YC, Ryan KA, Sparks MJ, et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1690-2.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: CCD. Investigação: CCD. Metodologia: CCD, LGMM, GAO, MLRG. Coleta de dados: ECO, LGMM, GAO, MLRG. Tratamento e análise de dados: CCD, LGMM. Redação: CCD, GAO. Revisão: CCD, LGMM, GAO, MLRG. Aprovação da versão final: CCD, LGMM, GAO, MLRG. Supervisão: GAO, MLRG.

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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpata Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Ludwik Macal, 415, Jardim da penha, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29060-030.

O papel da endoscopia no diagnóstico e tratamento de Acalasia

Role of endoscopy in diagnosis and treatment of Achalasia

Rebeca Silva Moreira da Fraga¹, José Joaquim de Almeida Figueiredo², Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo², Esteban Sadovsky²

¹ Residência Médica de Endoscopia digestiva, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Gastroenterologia e Endoscopia digestiva, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:
rebecasmfraga@hotmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Rebeca Silva Moreira da Fraga, José Joaquim de Almeida Figueiredo, Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo, Esteban Sadovsky.

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

Submetido:
4/10/2024

Aprovado:
22/11/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: A acalasia é uma doença rara, cujos principais sintomas são disfagia, regurgitação e perda de peso, mas podem ser inespecíficos em estádios iniciais. O diagnóstico é definido por manometria esofágica, entretanto, devido sua baixa disponibilidade, a endoscopia possui papel importante na identificação e principalmente no tratamento dessa doença. **Objetivos:** Descrever o papel da endoscopia no diagnóstico, diante da dificuldade de acesso a manometria, e também no tratamento da acalasia. Foram destacados achados endoscópicos, procedimentos realizados na atualidade e quando utilizá-los. **Métodos:** Revisão da literatura médica de artigos selecionados no PubMed. **Resultados:** Na suspeita de acalasia a endoscopia é o primeiro exame a ser realizado visando descartar outras doenças como pseudoacalasia e estenoses. Além disso, achados endoscópicos podem contribuir para suspeição da doença, antecipando um diagnóstico que muitas vezes é tardio. Quanto ao tratamento, atualmente o POEM é a terapêutica de escolha, principalmente na acalasia tipo III, e alcança controle dos sintomas em mais de 93% dos casos. A cirurgia de miotomia a Heller apresenta resultados próximos ao POEM, e mesmo sendo mais invasiva pode ser a melhor opção em centros especializados. Apesar de menos duradoura, a dilatação por balão é efetiva e muitas vezes a primeira escolha pelo melhor custo-benefício e acessibilidade. **Conclusão:** A acalasia é uma doença de difícil diagnóstico e uma avaliação endoscópica detalhada pode ajudar a identificá-la precocemente, principalmente na indisponibilidade de manometria. O tratamento deve ser individualizado e atualmente as melhores terapêuticas são o POEM, seguido da cirurgia, visto que os dois apresentam resultados similares e duradouros. A dilatação por balão também é efetiva, com bons resultados, podendo ser muitas vezes a primeira escolha pelo melhor custo-benefício.

Palavras-chave: Acalasia. Endoscopia digestiva alta. Distúrbio motor do esôfago. Endoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Achalasia is a rare disease, whose main symptoms are dysphagia, regurgitation and weight loss, but may be nonspecific in the early stages. The diagnosis is defined by esophageal manometry, however, due to its low availability, endoscopy plays an important role in the identification and especially in the treatment of this disease. **Objectives:** To describe the role of endoscopy in the diagnosis, given the difficulty in accessing manometry, and also in the treatment of achalasia. The endoscopic findings, procedures currently performed and when to use them were highlighted. **Methods:** Review of the medical literature of articles selected from PubMed. **Results:** If achalasia is suspected, endoscopy is the first test to be performed to rule out other diseases such as pseudoachalasia and strictures. Furthermore, endoscopic findings can contribute to suspicion of the disease, anticipating a diagnosis that is often late. Regarding treatment, POEM is currently the therapy of choice, especially in type III achalasia, and achieves symptom control in more than 93% of cases. Heller myotomy surgery presents results close to POEM, and even though it is more invasive, it may be the best option in specialized centers. Although less durable, balloon dilation is effective and is often the first choice due to the best cost-benefit and accessibility. **Conclusion:** Achalasia is a difficult disease to diagnose and a detailed endoscopic evaluation can help identify it early, especially when manometry is unavailable. Treatment must be individualized and currently the best therapies are POEM, followed by surgery, as both present similar and lasting results. Balloon dilation is also effective, with good results, and can often be the first choice for the best cost-benefit.

Keywords: Achalasia. Upper gastrointestinal endoscopy. Esophageal motor disorder. Endoscopy.

INTRODUÇÃO

A acalasia é uma doença esofágica relativamente rara, de causa motora, cuja prevalência é de 1 a cada 100.000 pessoas¹. Foi descrita pela primeira vez em 1674, por Thomas Willis, como um espasmo do esfíncter esofágico inferior. Atualmente sabe-se que seu diagnóstico é definido pela ausência de peristaltismo do corpo esofágico e pela falha de relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) à deglutição². Sua etiologia ainda é pouco conhecida, podendo estar relacionada a fatores virais, autoimunes e neurodegenerativos³.

Os sintomas mais comuns são disfagia para sólidos e líquidos, regurgitação, dor torácica, broncoaspiração, vômitos e perda de peso⁴. Apesar do diagnóstico definitivo ser realizado pela manometria esofágica, a endoscopia tem grande importância nesta etapa, visto que a manometria é um exame de baixa disponibilidade e até inacessível em alguns locais. Sinais como dilatação, tortuosidade e acúmulo de resíduos em esôfago podem contribuir para sua suspeição, assim como a sensação de resistência a passagem do aparelho na transição esofagogastrica (TEG). Todavia, esses achados costumam ser mais bem identificados em estádios avançados, podendo passar despercebidos ou serem pouco evidentes em quadros iniciais⁵.

O tratamento é desafiador, e como não existem alternativas definitivas que revertam a lesão motora, atualmente praticam-se intervenções paliativas que buscam o relaxamento do EEI e melhor drenagem do alimento para o estômago. Tratamento cirúrgico, medicamentoso e/ou endoscópico pode ser tentado, mas há mais de 10 anos opções endoscópicas transformaram a terapêutica por serem menos invasivas e alcançarem bons resultados, equivalentes a cirurgia. Dilatação pneumática por balão, miotomia endoscópica peroral (POEM) e aplicação de toxina botulínica são os principais tratamentos em vigência, enquanto a cirurgia de miotomia a Heller, que já foi o melhor tratamento no passado, tende a ser menos utilizada com o avanço das terapêuticas endoscópicas³.

Esse trabalho tem o objetivo de mostrar a importância da endoscopia no diagnóstico e trata-

mento de uma doença rara, que ainda é pouco conhecida, mas tem alta morbidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Com diagnóstico precoce e conhecimento dos tratamentos adequados disponíveis, profissionais de saúde poderão melhorar a condução dessa comorbidade muitas vezes subdiagnosticada.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de artigos pesquisados na plataforma PubMed, onde foram utilizados inicialmente os termos “acalasia and diagnosis and treatment and endoscopy and review”, sendo encontrados 278 resultados. Destes foram selecionadas 4 revisões consideradas mais relevantes em relação aos aspectos endoscópicos e que serviram de base para o trabalho, junto com informações do tratado ilustrado da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Durante a construção do artigo foi necessário aprofundar alguns temas, com pesquisas específicas sobre achados endoscópicos, tratamentos e estudos comparativos das diversas terapêuticas. Foram selecionados 22 artigos, sendo a maioria dos últimos 15 anos, com exceção de alguns mais antigos de 1994, 1995 e 2002 que acrescentaram informações de grande relevância até hoje. As imagens foram selecionadas de artigos utilizados na construção do trabalho.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

O diagnóstico da acalasia é desafiador e seus sintomas costumam ser confundidos com outras comorbidades, o que leva a um atraso importante no diagnóstico, podendo passar de 10 anos. Não raro, pacientes acometidos são erroneamente investigados e tratados para doenças cardiológicas ou doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)⁶. Isso se deve a manifestação de sintomas inespecíficos e comuns como a pirose, regurgitação e dor torácica, que são encontrados também em outras doenças. A pirose foi bem estudada por Spechler *et al.*⁷ que analisou

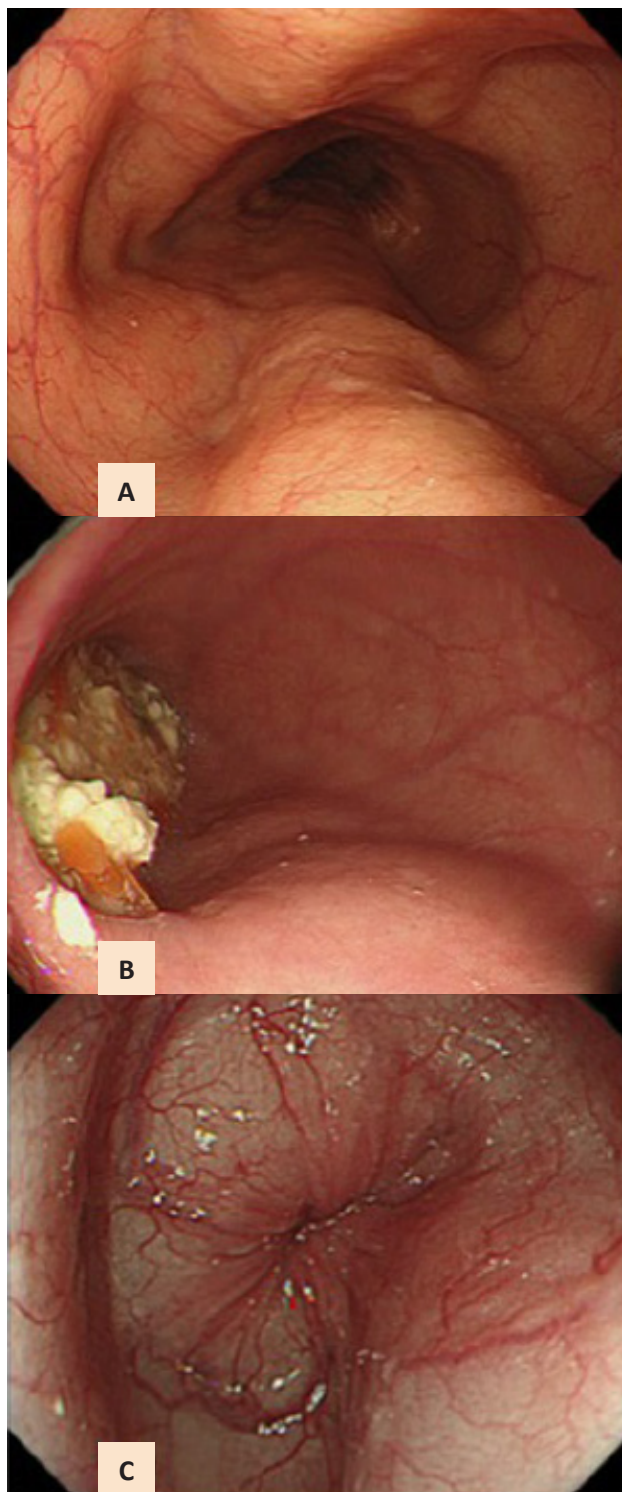
67 pacientes com acalasia e identificou que quase metade apresentava esse sintoma, sendo que 75% destes queixavam-se da azia mesmo antes do início da disfagia. Esses dados confirmam como pode ser difícil a suspeição da acalasia, principalmente em estádios iniciais, visto que a pirose pode ser encontrada em diversas outras doenças, principalmente na DRGE.

Pacientes com disfagia para líquidos e sólidos, dor torácica, vômitos, perda de peso e também os com pirose e regurgitação refratários ao tratamento de refluxo, devem ser investigados para acalasia⁶. Três pilares são importantes no diagnóstico dessa doença, sendo eles a manometria esofágica (convencional ou de alta resolução), endoscopia digestiva alta e seriografia baritada. A manometria é o exame padrão ouro para diagnóstico definitivo, mas infelizmente tem baixa disponibilidade o que torna a endoscopia ainda mais importante na investigação inicial. A esofagogastroduodenoscopia costuma ser o primeiro exame solicitado, visando descartar pseudoacalasia, neoplasias de esôfago e TEG, estenoses pépticas ou outros acometimentos, além de identificar sinais endoscópicos que corroborem o diagnóstico³.

Achados como dilatação importante do esôfago, tortuosidade e grande retenção de alimentos são indicadores típicos de acalasia, mas infelizmente costumam estar presentes em estádios avançados (Figura 1). A resistência a passagem do aparelho na TEG também pode ser identificada, mas sua percepção é subjetiva e muitas vezes não detectada pelo endoscopista.⁵ Diante dessas limitações, estudos foram realizados em busca de achados mais precoces e sugestivos da acalasia.

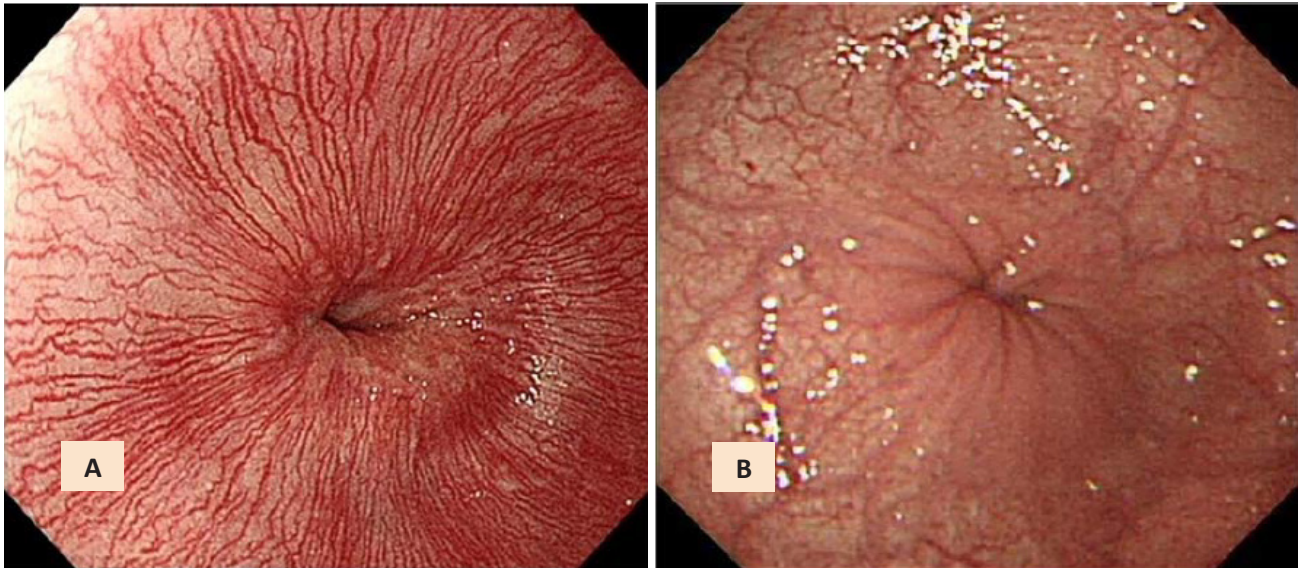
Iwakiri *et al.*⁸ estudaram o sinal da “roseta esofágica”, caracterizado pelo aparecimento de dobras esofágicas em forma de roseta em esôfago distal, durante inspiração profunda, além do apagamento dos vasos paliçados esofágicos na região distal (Figura 2). Dos 34 participantes com acalasia, 97% apresentavam o sinal da roseta, e todos tinham apagamento dos vasos durante a inspiração. Minami *et al.*⁵ identificaram o “padrão listrado”, caracterizado por rugas superficiais longitudinais em esôfago distal (Figura 3). Dos 56 portadores de acalasia ava-

FIGURA 1. Achados endoscópicos típicos da Acalasia

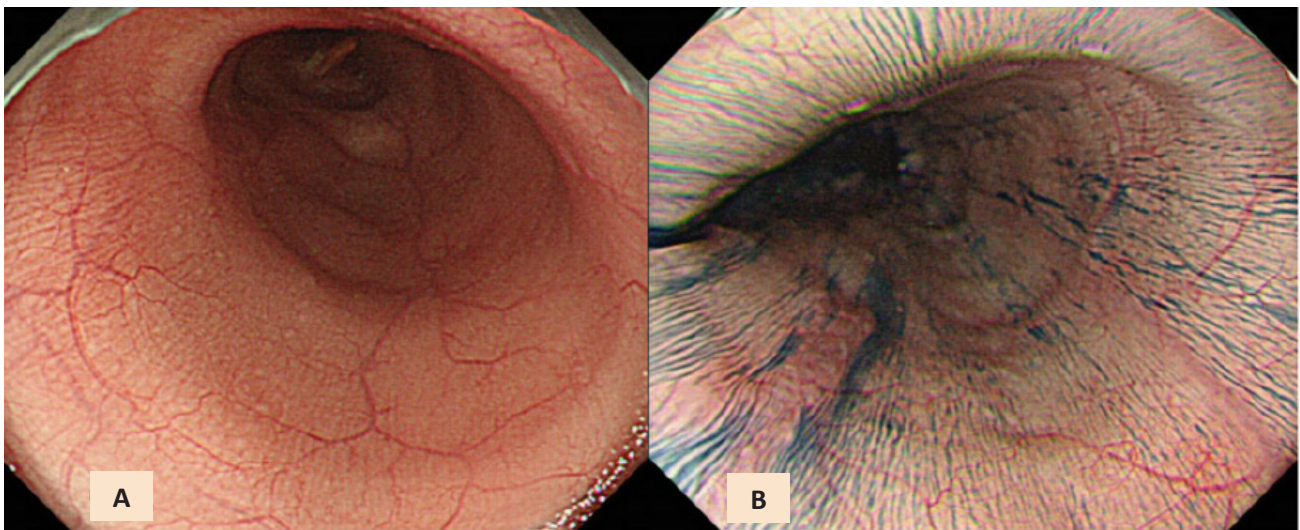


(A) Esôfago dilatado. (B) Resíduos em esôfago. (C) Estenose funcional da TEG. Fonte: Adaptado de Minami *et al.*⁵.

liados, 60% apresentavam essa alteração e mais de 60% destes tinham sintomas há menos de 10 anos. Nenhum paciente do grupo controle, com pacientes saudáveis, apresentou esse sinal.

FIGURA 2. Roseta esofágica

(A) Vasos paliçados normais. (B) Pregas esofágicas em “aspecto de roseta” durante inspiração profunda e apagamento de vasos paliçados distais com a contração do EEI. Fonte: Adaptado de Iwakiri *et al.*⁸

FIGURA 3. Padrão listrado em esôfago distal

(A) Padrão listrado discreto. (B) Padrão listrado destacado após coloração com índigo carmin. Fonte: Adaptado de Minami *et al.*⁵

Os achados corroboram a importância de uma avaliação detalhada do esôfago durante a endoscopia, e como o exame pode ser importante na suspeição de uma doença cujo diagnóstico muitas vezes passa despercebido por anos, sendo conduzido como DRGE, doença funcional ou outras comorbidades.

Quanto ao tratamento, atualmente só existem opções paliativas que visam reduzir a pressão do EEI, eliminando a obstrução funcional causada pelo seu não relaxamento, o que melhora o esvaziamento do alimento para o estômago. Já está bem

estabelecido na literatura o papel essencial da esofagogastroduodenoscopia e hoje os principais tratamentos são endoscópicos, com destaque para o POEM e dilatação pneumática por balão. Pode-se lançar mão também da injeção de toxina botulínica ou medicamentos, opções mais conservadoras que ficam reservadas para casos selecionados, como por exemplo em idosos com comorbidades relevantes. Tratamento cirúrgico com miotomia a Heller também pode ser realizado, com boa resposta, apesar de ser mais invasivo^{3,9}.

Antigamente a cirurgia de videolaparoscopia com miotomia a Heller seguida de funduplicatura parcial, era largamente utilizada. Entretanto, em 2010, Inoue *et al.*¹⁰ inovou com a criação de uma técnica endoscópica menos invasiva denominada POEM, o que tende a reduzir a realização de cirurgias conforme o aumento da sua disponibilidade. Os ótimos resultados e a possibilidade de preservação da barreira anatômica antirrefluxo, que dispensa uma confecção de uma válvula antirrefluxo, foram fatores essenciais para que o POEM se tornasse a primeira escolha no tratamento de pacientes com acalasia¹¹.

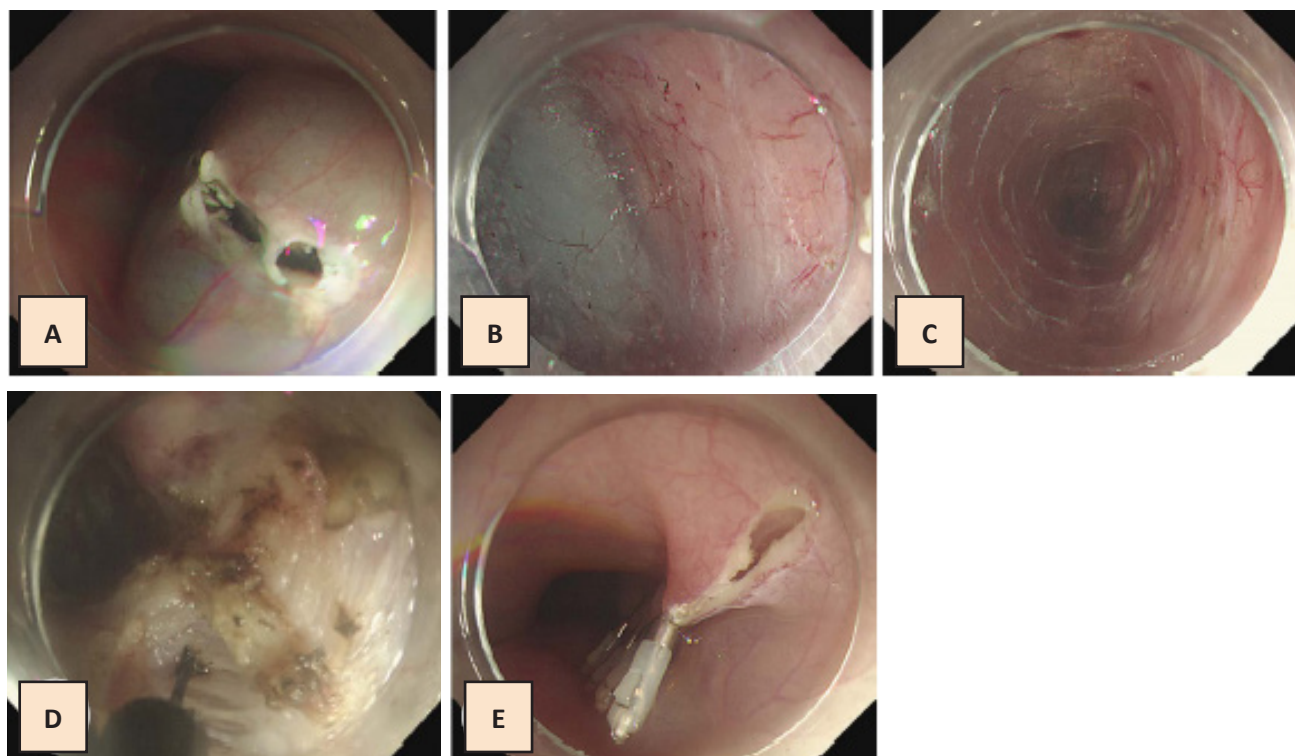
O procedimento consiste na formação, por endoscopia, de um túnel submucoso no esôfago que permite a miotomia pela transecção de fibras musculares do esôfago distal, até 2cm da parede gástrica proximal, com consequente redução da pressão do EEI (Figura 4). Uma metanálise de Schlottmann *et al.*¹² comparou resultados entre cirurgia e POEM, analisando dados de mais de 7700 pacientes. Os resultados confirmaram que, apesar dos dois terem ótimas respostas, o POEM é mais efetivo na redução da disfagia, com melhora do sintoma em

93% dos pacientes em 2 anos. Apesar disso, foram constatadas também altas taxas de incidência de DRGE após o procedimento, complicação que deve ser acompanhada com atenção.

Mesmo um procedimento endoscópico e menos invasivo apresenta riscos. Um estudo realizado em Recife com 200 pacientes relatou a incidência de algumas complicações como enfisema cervical (18%), pneumotórax (4%), pneumoperitônio (3%) e sangramento fora de controle (1%), no entanto, a grande maioria foi conduzida com medidas conservadoras e todas foram resolvidas¹³. Conclui-se, portanto, que o POEM é um procedimento complexo e precisa ser realizado por equipe experiente, em local preparado, com recursos suficientes para manejo de eventuais complicações, condições que muitas vezes não estão disponíveis e podem ser limitantes para sua utilização.

Diante desta dificuldade, em muitos casos a dilatação por balão costuma ser a primeira linha, com melhor custo-benefício e bons resultados sustentados durante 5 a 10 anos¹⁴. Por endoscopia, um balão é posicionado na região do EEI e insuflado progressivamente visando romper as fibras musculares e

FIGURA 4. POEM



(A) Incisão da mucosa 13cm acima da TEG. (B) Entrada no espaço submucoso. (C) Formação do túnel submucoso. (D) Miotomia. (E) Fechamento da incisão com cliques metálicos. Fonte: Adaptado de Han *et al.*³

reduzir a pressão local. Balões de 30mm, 35mm e 40mm são utilizados e chegam a alcançar o controle de sintomas em 76%, 84% e 90% dos pacientes, respectivamente, durante um período de 1,6 anos¹⁵. Esses dados indicam que se deve optar pelos balões maiores, podendo-se iniciar pelo de 30mm e progredir o tamanho em sessões posteriores.

Em 2011 o maior estudo multicêntrico comparando a dilatação com a cirurgia de miotomia foi realizado em 201 pacientes, e comprovou que não há diferença na eficácia entre os dois tratamentos. Em relação as complicações, 4% das dilatações evoluíram com perfuração e 12% das cirurgias com ruptura da mucosa. A dilatação apresentou altas taxas de resposta, sendo 96% no primeiro ano e 86% após 2 anos¹⁶. No acompanhamento a longo prazo, a literatura mostra que até duas dilatações podem ser eficazes, mas sessões subsequentes parecem ter piores resultados, e por isso, aconselha-se mudança para novas terapêuticas caso haja falha em uma terceira tentativa^{17,18}.

Durante a definição da conduta terapêutica alguns fatores devem ser levados em consideração na tentativa de antecipar melhores resultados. Prata *et al.*⁹ analisaram a importância do subtipo da doença, determinado pela manometria esofágica de alta resolução, como preditor de sucesso do tratamento com a dilatação. Dos 51 paciente avaliados, 45 foram submetidos a dilatação, sendo 22 do tipo I, 20 do tipo II e 3 do tipo III. A taxas de resposta foram 63,6%, 90% e 33,3% respectivamente, confirmando que o subtipo II é um ótimo preditor de sucesso do tratamento, enquanto no subtipo III, esta pode não ser a melhor opção¹⁴. Sabe-se que este subtipo tem pior prognóstico, sendo o POEM a terapia de escolha, com melhores resultados também quando comparado a cirurgia¹⁹. Outros preditores positivos da dilatação já foram determinados pela literatura, incluindo baixa pressão do EEI após tratamento (< 10mmHg), idade avançada e sexo feminino¹⁴. Os negativos consistem na idade jovem (40-45 anos), esôfago dilatado, sexo masculino e uso de balão de 30mm⁹.

É comprovado que tratamentos tradicionais com cirurgia, dilatação ou POEM são eficazes e aliviam sintomas, todavia alguns pacientes debilitados e com múltiplas comorbidades podem não tolerar

tais procedimentos. Na busca de alternativas ainda menos invasivas e com menos riscos, Parischa *et al.*²⁰ realizaram em 1994 o primeiro estudo com aplicação de toxina botulínica no EEI, visando o relaxamento da musculatura e melhora dos sintomas. Dos 10 participantes, 9 tiveram melhora inicial dos sintomas e 6 sustentaram essa resposta por mais de 6 meses, chegando até 1 ano. Após 2 anos um novo estudo com 28 pacientes foi realizado, comprovando que 66% obtiveram boas respostas sustentadas por uma média de 1,3 anos. Os resultados também mostraram que a duração da doença ou dilatação prévia não interferiram na sua eficácia²¹. Esses estudos confirmam que o uso da toxina pode ser eficaz a curto prazo, mas infelizmente não garante resultados sustentados e duradouros. Sabe-se ainda que novas aplicações apresentam pouco efeito, com baixas taxas de resposta, provavelmente devido a formação de anticorpos^{17,22}. Apesar de ser uma opção limitada, é possível lançar mão desta técnica em pacientes de alto risco, que não são candidatos a cirurgia ou tratamento endoscópico, ou mesmo como terapia de ponte para melhora clínica até um tratamento mais definitivo.

CONCLUSÃO

A acalasia é uma doença rara, subdiagnosticada e de difícil suspeição precoce, no entanto sua incidência vem aumentando com o avanço tecnológico e da literatura. A endoscopia apresenta papel importante no diagnóstico descartando outras doenças e identificando sinais precoces da acalasia, mas foi no tratamento que seu papel foi revolucionário, através de procedimentos menos invasivos, eficazes e sustentados. Diante do diagnóstico, é fundamental pesar riscos e benefícios na decisão da melhor terapêutica, levando em conta idade, comorbidades, subtipo e até disponibilidade de recursos. POEM é a terapêutica de escolha com melhores resultados sustentados e baixos riscos, apesar da maior complicação com DRGE, necessidade de equipe de endoscopia habilitada e de maiores recursos. A cirurgia de miotomia alcança resultados similares e pode ser a melhor opção em serviços com maior

expertise nesse tratamento. No entanto, por ser um procedimento mais invasivo este poderá ser menos utilizado com o aumento da disponibilidade do POEM. Devido melhor custo-benefício e acessibilidade, a dilatação por balão costuma ser a primeira opção, com boa eficácia, apesar de menos duradoura. Medicamentos e toxina botulínica ficam reservados para pacientes de alto risco não candidatos aos outros tratamentos.

REFERÊNCIAS

- Riccio F, Costantini M, Salvador R. Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World Journal of Surgery*. 2022 Feb 23;
- Iwakiri K, Hoshihara Y, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, et al. The appearance of rosette-like esophageal folds (“esophageal rosette”) in the lower esophagus after a deep inspiration is a characteristic endoscopic finding of primary achalasia. *Journal of Gastroenterology*. 2009 Dec 16;45(4):422–5.
- Han SO, Youn YH. Role of endoscopy in patients with achalasia. *Clinical Endoscopy*. 2023 Jun 2;
- Moonen A, Boeckxstaens G. Current Diagnosis and Management of Achalasia. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014 Jul;48(6):484–90.
- Minami H, Isomoto H, Miuma S, Kobayashi Y, Yamaguchi N, Urabe S, et al. New Endoscopic Indicator of Esophageal Achalasia: “Pinstripe Pattern.” *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Feb 9;10(2):e0101833.
- Riccio F, Costantini M, Salvador R. Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World Journal of Surgery*. 2022 Feb 23;
- Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ, Ruben RA, Goyal RK. Heartburn in patients with achalasia. *Gut*. 1995 Sep 1;37(3):305–8.
- Iwakiri K, Hoshihara Y, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, et al. The appearance of rosette-like esophageal folds (“esophageal rosette”) in the lower esophagus after a deep inspiration is a characteristic endoscopic finding of primary achalasia. *Journal of Gastroenterology*. 2009 Dec 16;45(4):422–5.
- Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, et al. Achalasia Cardia Subtyping by High-Resolution Manometry Predicts the Therapeutic Outcome of Pneumatic Balloon Dilatation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2011 Jan 31;17(1):48–53.
- Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010 Mar 30;42(04):265–71.
- Conrado ACC. Tratamento endoscópico na Acalasia de Esôfago. In: Averbach M, editor. *Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva da SOBED*. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2018. p. 763–766.
- Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia. *Annals of Surgery*. 2017 Mar;267(3):451–60.
- Ramalho CO, Conrado AC et al. – Miotomia endoscópica (ME) para tratamento de acalasia – atualização de dados – relato de 200 casos, Centro de Treinamento XIV. *Sem Brasi Ap Digest* 2015.
- Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Jun 8;12(7):711–21.
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 Aug 10;115(9):1393–411.
- Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller’s myotomy for idiopathic achalasia. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 May 12;364(19):1807–16.
- Conrado ACC. Tratamento endoscópico na Acalasia de Esôfago. In: Averbach M, editor. *Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva da SOBED*. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2018. p. 763–766.
- West RL, Hirsch DP, Bartelsman JF, J de Borst, Ferwerda G, G. N. J. Tytgat, et al. Long term results of pneumatic dilation in achalasia followed for more than 5 years. 2002 Jun 1;97(6):1346–51.
- Sudarshan M, Raja S, Adhikari S, Murthy S, Thota P, Gabbard S, et al. Peroral endoscopic myotomy provides effective palliation in type III achalasia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022 Feb;163(2):512–519.e1.
- Pasricha PJ. Treatment of Achalasia with Intraspincteric Injection of Botulinum Toxin: A Pilot Trial. *Annals of Internal Medicine*. 1994 Oct 15;121(8):590.
- Pasricha P, Rai R, Ravich W, Hendrix T, Kalloo A. Botulinum toxin for achalasia: Long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 1996 May;110(5):1410–5.
- Yamaguchi D, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto K, Iwakiri R. Safety and efficacy of botulinum toxin injection therapy for esophageal achalasia in Japan. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2015;57(3):239–43.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção 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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Av. São Paulo, 2187, Itapuã, Vila Velha/ES, Brasil, CEP: 29101-715.

Impacto dos Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca e doença renal crônica: revisão integrativa

Impact of SGLT2 Inhibitors on heart failure and chronic kidney disease: an integrative review

Rodrigo Mazzini Calmon Alves¹, Mario Sergio Zen¹

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

Correspondência:

rodrigomazzini8@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Mario Sergio Zen.

Licença:

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

Submetido:

14/10/2024

Aprovado:

15/11/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose são fármacos inicialmente desenvolvidos para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, entretanto, foi rapidamente descoberto o potencial de benefício cardiovascular e renal pelos seus efeitos diretos e pleiotrópicos. **Objetivos:** Discutir os principais ensaios clínicos acerca do tema. **Métodos:** Foi realizado busca nas bases de dados PubMed/Medline, utilizando os termos “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, “chronic kidney disease”, combinados por operadores booleanos como “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2022, ensaios clínicos randomizados, amostra maior que 3500 indivíduos. foram excluídos estudos com Sotagliflozina e Ertugliflozina pela indisponibilidade no Brasil das medicações. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores. Foram incluídos 11 estudos de uma amostra inicial de 99. **Resultados:** Foi observado que os Inibidores de SGLT-2 são benéficos no tratamento de Insuficiência cardíaca e Doença renal crônica. **Conclusão:** Os inibidores do SGLT-2 são uma importante adição às possibilidades de tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, além disso, o potencial da classe ainda está sendo estudado e as indicações podem ser ampliadas nos próximos anos.

Palavras-chave: ISGLT. Diabetes Mellitus. Doença renal crônica. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors were initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus; however, their potential cardiovascular and renal benefits were soon discovered, owing to their direct and pleiotropic effects. **Objectives:** To discuss key clinical trials on this topic. **Methods:** A search was conducted in the PubMed/Medline databases using the terms “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, and “chronic kidney disease”, combined using Boolean operators such as “AND” and “OR”. Inclusion criteria were: articles in English, studies published between January 2015 and December 2022, randomized clinical trials, and sample size greater than 3,500 participants. Studies involving sotagliflozin and ertugliflozin were excluded due to the unavailability of these medications in Brazil. The studies were reviewed by two researchers. Eleven studies were included from an initial sample of 99. **Results:** SGLT2 inhibitors were found to be beneficial in the treatment of heart failure and chronic kidney disease. **Conclusion:** SGLT2 inhibitors are an important addition to the treatment options for patients with heart failure and chronic kidney disease. Moreover, the potential of this drug class is still being studied, and their indications may be expanded in the coming years.

Keywords: SGLTI. Diabetes Mellitus. Chronic Kidney Disease. Heart Failure.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das principais comorbidades da população mundial, acometendo cerca de 537 milhões de pessoas ao redor do mundo, com projeção de atingir até 783 milhões de pessoas em 2045¹, além disso, trata-se também de importante fator de risco para outras doenças muito prevalente na população mundial, como a insuficiência cardíaca (ICC) e a doença renal crônica (DRC). Uma classe de medicações tem se mostrado promissora no tratamento do DM e de suas complicações, não apenas devido ao efeito sob o metabolismo dos carboidratos, mas por mecanismos distintos. Este grupo contempla os Inibidores do cotransportador de sódio e glicose (ISGLT), principalmente os ISGLT2.

São conhecidos dois tipos de cotransportadores de sódio e glicose, sendo estes: SGLT 1 (Cotransportador de sódio e glicose do tipo 1), presente predominantemente na borda em escova do intestino delgado, sendo responsável pela absorção da glicose e galactose da dieta. Sua expressão é regulada pelo conteúdo de carboidratos da dieta, sendo a glicose um mediador local para sua expressão. Além disso, apresenta também relação com o ritmo circadiano, sendo expresso de forma mais importante pela manhã². Há expressão também de SGLT1 no segmento 3 do túbulo proximal, para reabsorção de 3% da glicose presente no ultrafiltrado glomerular; presente também, nas células enteroendócrinas, principalmente nas células L ileais, responsáveis pela secreção de Peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1)³, além disso, diferente do SGLT2 (Cotransportador de sódio e glicose do tipo 2), SGLT1 também apresenta expressão no coração, fígado e pulmões². A inibição do SGLT 1 pode ser acompanhada de mais efeitos adversos, como diarreia, cetoacidose euglicêmica e dificuldade de correção de hipoglicemia por via oral⁴.

O SGLT2 está presente nos segmentos 1 e 2 do túbulo proximal, com função de reabsorver mais de 90% da glicose presente no ultrafiltrado glomerular; entretanto, em ratos sem expressão do gene que codifica SGLT2, o SGLT1 presente no segmento 3 do túbulo proximal, absorve até 35% da glicose².

Visto que o SGLT2 tem sua importância no controle glicêmico, sem atuação sob a absorção dietética de carboidratos, foi priorizado o desenvolvimento de medicações seletivas a inibição de SGLT2 para minimizar ocorrência de possíveis efeitos adversos provenientes da inibição do SGLT1.

O protótipo para desenvolvimento dos ISGLT2 foi a florizina, pertencente a classe das Chalconas⁵, que tem importância como metabólito intermediário para produção de flavonoides em plantas⁶.

O composto foi identificado pela primeira vez em 1835, apresenta na casca de macieiras. Sua utilização em humanos foi de grande valia no século XX para estudo da hemodinâmica renal e função tubular, também como medida não invasiva para aferição da taxa de filtração glomerular⁷. Em 1988, foi patenteada como tratamento de câncer por La-Veen, tendo como mecanismo de ação descrito, a inibição da absorção de glicose por células tumorais, por meio de sua infusão endovenosa⁸. Entretanto, foi apenas após a caracterização dos cotransportadores de sódio e glicose em 1994⁹ que o efeito glicosúrico da florizina ganhou interesse para o desenvolvimento de medicações para o tratamento do diabetes.

Em 2013, a Canagliflozina, foi aprovada pelo FDA para tratamento do DM2, seguida de empagliflozina e dapagliflozina em 2014 e ertugliflozina em 2017. Atualmente, a Sotagliflozina, o primeiro ISGLT dual, com inibição tanto em SGLT 1 quanto SGLT 2 está em estudos clínicos. Apesar dos possíveis riscos advindos da inibição total do SGLT1. Seu antagonismo parcial gera maior disponibilidade de glicose para bactérias sacarolíticas da microbiota intestinal para produção de ácidos graxos de cadeia curta, com consequente maior estímulo a secreção de GLP-1 e peptídeo YY pelas células L¹¹. Em 2010, foi publicado a fase 1 do desenvolvimento da medicação¹¹. O medicamento ainda está em estudo, para tratamento de DM1 e da insuficiência cardíaca. Não conta com aprovação do FDA até presente data.

É bem definido o efeito glicosúrico dos ISGLT como mecanismo de sua indicação no tratamento do DM2, com melhora de HbA1C de cerca de 0,66%, conforme demonstrado por Vasilakou et al. em 2013¹². Entretanto, este efeito glicosúrico resul-

ta em repercussões sistêmicas por diversos mecanismos, que serão citados neste tópico.

A glicosúria obtida a partir dos ISGLT2, culmina em perda de cerca de 206 calorias diárias¹³. Na metanálise de Vasilakou et al. 2013 houve descrição de perda ponderal em média de 1.8kgs¹². Essa perda ponderal ocorre principalmente primeiros meses da utilização da medicação, atingindo posterior platô, provavelmente por conta de aumento compensatório da ingesta calórica. Outro mecanismo relacionado a possível perda ponderal é devido ao desvio da produção energética para maior beta oxidação de gorduras, para produção de corpos cetônicos, isso ocorre principalmente no contexto do DM2, em que há resistência a insulina, de forma que com a redução da glicemia e consequentemente da insulina, associado ao aumento do glucagon ocorre mudança na via energética para a beta oxidação lipídica, com formação de corpo cetônicos¹³. Além disso, o incremento na lipólise também culmina em diminuição na concentração de substratos como Acyl-coa e diacilglicerol, relacionados a resistência à insulina¹⁴. Estes mecanismos de efeito metabólico com melhora da sensibilidade a insulina no usuário de ISGLT2 contribui também para seu efeito benéfico na esteatose hepática¹⁵.

Outro mecanismo proposto dos benefícios dos ISGLT2, incluem a redução da formação de produtos de glicação avançada (AGE) e da ligação com seu receptor (RAGE), mecanismo ligado a disfunção endotelial e a complicações não vasculares do DM. Este mecanismo de ação foi provado apenas em espécies animais até o momento¹⁶.

O ácido úrico, produto do metabolismo das purinas, é relacionada a aumento do risco cardiovascular, evolução da DRC e piora da resistência à insulina. No contexto do diabetes, uma das vias importantes para produção do ácido úrico decorre da fosforilação da frutose consumida em excesso na dieta ocidental, com consequente depleção de ATP para AMP, sendo esta convertida em adenosina, inosina, hipoxantina, xantina e ácido úrico posteriormente¹⁷. A utilização de ISGLT2 reduzem a uricemia em torno de 0,6mg/dl¹⁸. O mecanismo desta redução se dá devido a uricosúria indireta

que ocorre com a inibição do SGLT2 e aumento da disponibilidade de glicose no túbulo contorcido proximal, por meio da competição da glicose com o urato para reabsorção pelo GLUT9b (também conhecido como SLC2A9), transportador comum para ácido úrico e glicose¹⁹.

Importante mecanismo para os benefícios do ISGLT2 apresenta-se decorrente da natriurese secundária a glicosúria. O simportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), atua com absorção de 1 molécula de sódio, simultaneamente a 1 molécula de glicose enquanto SGLT 1 atua em relação 2:1. Com o bloqueio do SGLT2, ocorre aumento da concentração de sódio no ultrafiltrado na macula densa que, via feedback tubuloglomerular resultará em diminuição da pressão de filtração glomerular. A glicosúria também tem efeito indireto sobre o antiportador de sódio e hidrogênio (NHE3), que resulta em natriurese²⁰. Benefícios da diminuição da pressão de filtração glomerular foram demonstrados por diversos estudos com redução da proteinúria e redução da progressão da doença renal crônica²¹.

Ocorre também, redução do volume plasmático visto menor reabsorção de glicose, sódio e água. Sendo observado redução da pressão arterial sistólica em até 4mmHg²². Achado se atribui não apenas ao efeito osmótico da glicosúria com natriurese, mas também pela redução do ácido úrico e à modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os mecanismos nos quais os ISGLT2 promovem melhora no remodelamento cardíaco ainda estão sendo estudados, entretanto incluem mecanismos diversos aos descritos anteriormente, com ação também direta sobre o miocárdio, por meio da redução da fibrose miocárdica decorrente da ativação de macrófagos M2 e produção de IL-10, com inibição da diferenciação de miofibroblastos e deposição de colágeno²³. Outro mecanismo estudado inclui inibição direta do transportador de sódio e hidrogênio 1 (NHE1) pelo medicamento, resultando em menor concentração de sódio e cálcio intracelular em eventos de isquemia, com consequente redução do estímulo a hipertrofia ventricular^{23,24}.

Este trabalho tem como objetivo, realizar uma investigação desde o desenvolvimento destas me-

dicações, contemplando a revisão dos principais estudos relacionados aos ISGLT2, com ênfase em seus efeitos extra-glicêmicos, no controle da insuficiência cardíaca congestiva e na redução da velocidade de progressão da doença renal crônica, será discutido também a forma que os ISGLT2 tem sido indicados nas principais diretrizes de insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica.

MÉTODOS

Foi realizada pesquisa na base de dados PubMed/Medline para identificar ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2022. A estratégia de busca utilizada incluiu combinações por operador booleanos “AND” e “OR” dos termos “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, e “chronic kidney disease”. Foram pesquisados estudos apenas na língua inglesa.

Foram encontrados 99 artigos inicialmente, estes, foram submetidos a análise dos títulos e resumos por dois investigadores. Foram selecionados ensaios clínicos com mais de 3500 participantes e excluídos estudos que envolviam Sotagliflozina e Ertugliflozina

devido indisponibilidade no Brasil. Após análise, foram selecionados 11 ensaios clínicos.

RESULTADOS / DISCUSSÃO

Com a aprovação dos ISGLT2 para tratamento do DM2 pelo FDA a partir de 2013 e com o conhecimento dos possíveis efeitos sistêmicos relacionados a classe, foram propostos estudos multicêntricos para avaliação de seu efeito em desfechos cardiovasculares, os principais estudos que demonstraram segurança em pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular foram: EMPA-REG OUTCOME²⁵, CANVAS²⁶ e DECLARE-TIMI 58²⁷. As principais características dos estudos estarão dispostas no Quadro 1.

Quanto a avaliação de efeitos adversos em cada estudo, foi observado maior risco de infecções genitais, maior número de amputações nos pacientes do grupo intervenção no estudo CANVAS e maior risco de cetoacidose diabética no estudo DECLARE-TIMI 58

Com a realização destes estudos, comprovou-se a segurança da medicação em pacientes diabéti-

QUADRO 1. Estudos sobre Inibidores de SGLT2 e desfechos cardiovasculares e renais

Nome	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Tempo	Desfecho Primário	Resultado	Observações
EMPA-REG OUTCOME	2015	7020	Adultos com DM2, alto risco CV	Empagliflozina 10mg ou 25mg	Placebo	Mediana de 3,1 anos	Desfecho composto: Morte por DCV, IAM não fatal e AVC	HR 0,86 (95% CI 0,74-0,99; P=0,04)	Primeiro estudo de grande impacto que demonstrou segurança cardiovascular dos iSGLT2
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS)	2017	10142	Adultos com DM2, >30 anos com DAC ou >2 fatores de risco CV, HbA1C 7,0-10,5%, TFG>30ml/min/1,73m ²	Canagliflozina 100mg ou 300mg	Placebo	Mediana de 188 semanas	Desfecho composto: Morte por DCV, IAM não fatal, AVC	HR 0,86 (95% CI 0,75-0,97; P=0,02)	Análise dos estudos CANVAS e CANVAS-R
DECLARE-TIMI-58	2018	17160	Adultos com DM2, alto risco CV, incluindo histórico de eventos CV, >40 anos, HbA1C 6,5-12%, TFG >60ml/min/1,73m ²	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 4,2 anos	1. Novo evento cardiovascular 2. Desfecho composto: morte por DCV e hospitalização por ICC	1. Novo evento cardiovascular: HR 0,93 (P=0,17) 2. Desfecho composto: morte por DCV e hospitalização por ICC: HR 0,83 (95% CI 0,73-0,95; P=0,005)	Abriu perspectiva para estudos com foco na insuficiência cardíaca e melhora em DRC

Fonte: Elaboração dos autores.

cos com alto risco cardiovascular e comorbidades como insuficiência cardíaca e doença renal crônica, além disso, foram abertas novas perspectivas de uso para os medicamentos com os resultados favoráveis na redução de internações por descompensação de insuficiência cardíaca e na melhora do prognóstico de pacientes com DRC.

Com a confirmação da segurança cardiovascular dos ISGLT2 e achado de possível benefício em redução das internações por ICC no estudo DECLARE-TIMI 58, iniciaram-se estudos clínicos específicos quanto aos efeitos das medicações nos pacientes portadores de ICC. As características dos estudos DAPA-HF²⁸, EMPEROR-Reduced²⁹, EMPEROR-Preserved³⁰ e DELIVER³¹ serão dispostos no Quadro 2.

Nesta fase, foram avaliados paciente portadores de insuficiência cardíaca congestiva, inicialmente com fração de ejeção reduzida (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) e, após determinado a efetividade dos ISGLT2 na diminuição da mortalidade e internações por descompensação na ICFER, iniciaram-se estudos quanto efetividade dos ISGLT2 em pacientes portadores de ICFEP (EMPEROR-Preserved e DELIVER). O desfecho primário dos estudos foram desfecho composto por Hospitalização

por ICC e morte de causa cardiovascular, sendo encontrado benefício dos ISGLT2 para o desfecho, entretanto, o resultado se deu principalmente pelo componente “Hospitalização por ICC”, sendo o benefício do tratamento no componente “Morte de causa cardiovascular” estatisticamente significativo apenas no Estudo DAPA-HF.

Em maio de 2022 foi publicado pela American Heart Association, atualização da diretriz de tratamento de ICC - “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”³². Na nova diretriz, ISGLT2 são indicados em pacientes portadores de DM2 em risco de desenvolvimento de ICC (recomendação classe 1), indicado em todos os pacientes portadores ICFER com ou sem DM2 (recomendação classe 1). No caso de pacientes portadores de ICFEP, IC com fração de ejeção entre 40-49% e ICFER com melhora da FEVE, foi classificado com recomendação classe 2a, sendo importante avanço no tratamento destes pacientes, visto que, pacientes com IC sem redução da FEVE, apresentam menor resposta com tratamento padrão de ICC. Importante evidenciar que a diretriz foi publicada antes do estudo

QUADRO 2. Estudos sobre Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca congestiva

Estudo	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Duração	Desfecho Primário	Resultado	Observações
DAPA-HF	2019	4744	ICC com FE < 40%, NYHA II-IV	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 18,2 meses	Composto: piora da ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,74 (95% CI 0,65-0,85; P<0,001)	Resultado do desfecho primário foi principalmente conduzido pelo componente “Piora da ICC”
EMPEROR-Reduced	2020	3730	ICC com FE < 40%, NYHA II-IV	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 16 meses	Composto: piora da ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,75 (95% CI 0,65-0,86; P<0,001)	Pacientes do grupo intervenção também apresentaram menor perda de TFG
EMPEROR-Preserved	2021	5988	ICC com FE > 40%, sintomáticos, NT-proBNP > 300 pg/ml	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 26,2 meses	Composto: Morte cardiovascular e hospitalização por ICC	HR 0,79 (95% CI 0,69-0,90; P<0,001)	Benefício principalmente na redução de hospitalizações por ICC
DELIVER	2022	6263	ICC com FE > 40%, alteração estrutural cardíaca, NT-proBNP elevado	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 27 meses	Composto: Hospitalização por ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,82 (95% CI 0,73-0,92; P<0,001)	Reforça a eficácia dos iSGLT2 em pacientes com ICC e fração de ejeção preservada

Fonte: Elaboração dos autores.

DELIVER, que reforçou a evidência quanto a eficácia dos ISGLT2 em pacientes com ICFEP, principalmente, em pacientes com FEVE > 60%. As recomendações da diretriz para ICFEP foram baseadas principalmente no estudo EMPEROR-Preserved. Atualmente, é sugerido pela diretriz, tratamento de ICC baseado em IECA/BRA/Inibidor da neprilisina + Beta bloqueador + Antagonista mineralocorticoide + ISGLT2.

O estudo CANVAS e DECLARE-TIMI 58 demonstraram potencial benefício dos ISGLT2 em pacientes diabéticos com doença renal crônica quanto alentecimento da progressão da doença. A partir de 2019, iniciaram-se estudos específicos para confirmação dos achados. Inicialmente foram estudados pacientes com DM2 e DRC (CREDENCE³³), seguido de paciente com DRC com ou sem diabetes (DAPA-CKD³⁴ e EMPA-KIDNEY³⁵). As características dos estudos estarão dispostas na tabela 3:

Em 2022 foi publicado nova diretriz para o tratamento de DRC em paciente portadores de diabetes mellitus tipo 2 pelo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – “The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD)”³⁶ com recomendação de tratamento com ISGLT2 os pacientes porta-

dores de DM2 com TFG > 20ml/min/1,73m², entretanto, há descrição da segurança dos ISGLT2 também em pacientes sem DM2. Na ocasião da publicação da diretriz, o estudo EMPA-KIDNEY ainda não havia sido publicado oficialmente, entretanto, o estudo havia sido interrompido em março 2022 devido a comprovação do benefício da intervenção.

CONCLUSÃO

Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (ISGLT2) foram importantes adições ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Mas não apenas isso, tendo sido demonstrados efeito benéfico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e doença renal crônica mesmo sem diabetes. A análise de Eugene Braunwald em 2021, publicada no *European Heart Journal*³⁷, traça um paralelo entre os ISGLT2 e medicamentos como aspirina, penicilina e estatinas, concluindo que os ISGLT2 estão entre as maiores descobertas farmacológicas do século XXI.

O potencial terapêutico desses medicamentos continua a ser estudado, com a possibilidade de ampliação das indicações para os ISGLT2 nos próximos anos, consolidando seu lugar como um dos avanços mais importantes da farmacologia moderna.

QUADRO 3. Estudos sobre Inibidores de SGLT2 na doença renal crônica

Estudo	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Duração	Desfecho Primário	Resultado	Observações
Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE)	2019	4401	DM2 com albumina/ creatinina urinária 300-5000mg/g e CLCR >30 ml/min/1,73m ²	Canagliflozina 100mg	Placebo	Mediana de 2,6 anos	Composto: DRC estágio final, duplicação da creatinina, morte renal ou cardiovascular	HR 0,70 (95% CI 0,59-0,82; P<0,001)	Estudo interrompido precocemente após demonstração do benefício da intervenção
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	2020	4304	DRC com ou sem DM2, CLCR 25-75 ml/min/1,73m ² , albumina/ creatinina urinária 200-5000mg/g	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 2,4 anos	Composto: CLCR >50% do basal, DRC estágio final, morte renal ou cardiovascular	HR 0,61 (95% CI 0,51-0,72; P<0,001)	Estudo interrompido precocemente após evidência robusta de benefício em pacientes com DRC com ou sem DM2
Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY)	2022	6609	DRC, CLCR 20-44 ml/min/1,73m ² ou CLCR 45-90 ml/min/1,73m ² com albumina/ creatinina urinária >200mg/g	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 2 anos	Composto: DRC estágio final, progressão da DRC e morte cardiovascular	HR 0,72 (95% CI 0,64-0,82; P<0,001)	Confirma eficácia e segurança dos iSGLT2 em pacientes com CLCR >20ml/min/1,73m ²

Fonte: Elaboração dos autores.

REFERÊNCIAS

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
- Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Sep;24(5):463-9.
- Sun EW, de Fontgalland D, Rabbitt P, Hollington P, Sposato L, Due SL, Wattchow DA, Rayner CK, Deane AM, Young RL, Keating DJ. Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine. *Diabetes*. 2017 Aug;66(8):2144-2149.
- Tsimihodimos V, Filippas-Ntekouan S, Elisaf M. SGLT1 inhibition: Pros and cons. *Eur J Pharmacol*. 2018 Nov 5;838:153-156.
- Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31–38
- Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci*. 2012 Sep 28;3:222.
- Chassis H, Jolliffe N, Smith H. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine, and urea by man. *J Clin Invest* 1933; 12: 1083–1089.
- LaVeen H, Laven R, LaVeen E. Treatment of Cancer with Phlorizin and its Derivatives. US Patent #4,840.939, US Patent Office, Crystal City, VA, 1989
- Lee WS, Wells RG, Hediger MA. The high affinity Na/glucose cotransporter. Re-evaluation and distribution of expression. *J Biol Chem* 1994;269:12032–12039.
- Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):79-88.
- Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Mar;12(2):101-10.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):262-74.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Biz-zotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1190-5.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):463-78
- Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019 Jun;45(3):213-223.
- Ojima A., Matsui, T., Nishino, Y., Nakamura, N. & Yamagishi, S. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis. *Horm. Metab. Res*. 47, 686–692 (2015).
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14.
- Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):458-462.
- Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1291-1298.
- Takata T, Isomoto H. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4374.
- Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019 Sep 10;9(1):13009.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):853-62.
- Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res*. 2021 Apr;12(2):60-66.
- Karmazyn M, Kilić A, Javadov S. The role of NHE-1 in myocardial hypertrophy and remodelling. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Apr;44(4):647-53. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.01.005.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara

- E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
29. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
 30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
 31. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
 32. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
 33. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
 34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
 35. EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
 36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
 37. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1029-1030.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção 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

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpata Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Desembargador Sampaio, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29055-250.